

Université de Montréal

Sensibilité non-visuelle à la lumière et décalage du cycle éveil-sommeil

par Christophe Moderie

Département de psychiatrie

Faculté de médecine

Mémoire présenté

en vue de l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc.)

en sciences biomédicales

option sciences psychiatriques

Décembre, 2016

© Christophe Moderie, 2016

Résumé

Problématique : Certaines personnes souffrent d'avoir un horaire de sommeil trop tardif qu'elles n'arrivent pas à modifier pour satisfaire les exigences liées à leur emploi ou à leurs études. Ces individus souffrent de privation de sommeil et de somnolence lorsqu'ils doivent se conformer à un horaire socialement acceptable. Malgré sa prévalence importante, l'étiologie d'un horaire trop tardif reste méconnue.

Objectif: Évaluer des facteurs pouvant contribuer au maintien d'un horaire de sommeil tardif chez des jeunes adultes.

Méthodes : Quatorze jeunes adultes se plaignant d'un horaire de sommeil trop tardif ont été comparés à des sujets appariés qui avaient un horaire de sommeil adapté. L'heure de coucher (HC) était après minuit pour les sujets tardifs et avant minuit pour les sujets adaptés. Les sujets étaient admis au laboratoire 5h avant l'HC et garder en obscurité pour 6h. Ils étaient ensuite exposés à 1,5h de lumière bleue. La mélatonine salivaire et la vigilance subjective étaient mesurées aux 30 minutes. La suppression de mélatonine a été utilisée pour déterminer la sensibilité circadienne à la lumière. Le *dim light melatonin onset* (DLMO) a été utilisé pour déterminer la phase circadienne.

Résultats : Le DLMO survenait plus tard dans le groupe tardif que dans le groupe adapté. Il n'y avait pas de différence de suppression de mélatonine après 1,5h d'exposition à la lumière. Néanmoins, une corrélation entre la sensibilité à la lumière et la phase circadienne a été trouvée dans le groupe tardif. Les sujets tardifs présentaient aussi une augmentation plus lente de la somnolence subjective en soirée.

Conclusion : Nos résultats suggèrent qu'une phase circadienne en délai, une augmentation plus lente du besoin de dormir et une sensibilité circadienne à la lumière accrue contribuent à la plainte d'un horaire de sommeil trop tardif.

Mots-clés : Lumière bleue; Chronotype; Syndrome de sommeil en délai de phase; Dim light melatonin onset; Sensibilité à la lumière; Suppression de mélatonine

Abstract

Problem: Some people suffer from having a delayed sleep schedule that they can't modify to satisfy school/work requirements. These individuals suffer from sleep deprivation and sleepiness when they have to comply with a socially acceptable schedule. Despite its high prevalence, the etiology of a delayed schedule remains unknown.

Objective: This study aims to elucidate factors that might contribute to the maintenance of a delayed sleep schedule in young adults.

Methods: Fourteen young adults (8 women) complaining of delayed sleep schedule were compared to matched subjects with an adapted sleep schedule. Habitual bedtime (HB) was after midnight in all delayed subjects and before midnight in all adapted subjects. Subjects were admitted 5h before HB and kept in dim light for 6h. They were then exposed for 1.5h to blue light. Salivary melatonin and subjective sleepiness were assessed every 30 min. Melatonin suppression was used to measure circadian sensitivity to light. Dim light melatonin onset (DLMO) was used to estimate circadian phase.

Results: DLMO was later in the delayed than in the adapted group. There was no difference for melatonin suppression over the 1.5h of light exposure. However, in the delayed group, there was a significant correlation between DLMO and melatonin suppression. There was a smaller increase of subjective sleepiness in the delayed subjects than in the adapted subjects before HB.

Conclusions: Our results suggest that a delayed circadian phase, a slower build-up of sleep propensity and an enhanced circadian sensitivity to evening light contribute to the complaint of a delayed sleep schedule.

Keywords: Blue light; Chronotype; Delayed sleep phase disorder; Dim light melatonin onset; Light sensitivity; Melatonin suppression.

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract	ii
Table des matières.....	iii
Liste des tableaux.....	vii
Liste des figures	viii
Liste des sigles	ix
Remerciements.....	xi
Introduction.....	1
1. Contexte théorique.....	2
1.1 Régulation du cycle éveil-sommeil.....	2
1.1.1 Processus homéostatique	2
1.1.2 Processus circadien	4
1.1.3 Interaction des processus homéostatique et circadien	6
1.2 Mesure des rythmes circadiens	7
1.2.1 Le cycle éveil-sommeil	7
1.2.2 Les marqueurs circadiens.....	7
1.3 Effets non-visuels de la lumière sur les rythmes circadiens et la vigilance..	10
1.3.1 L’entraînement circadien par la lumière	10
1.3.2 Les effets stimulants de la lumière.....	12
1.3.3 La mesure de la sensibilité circadienne à la lumière.....	13
1.4 Cycle éveil-sommeil décalé : du normal au pathologique	14
1.4.1 Les chronotypes	14

1.4.2	Plainte d'un horaire de sommeil tardif et syndrome de retard de phase...	15
1.5	Étiologie d'un horaire de sommeil tardif.....	19
1.5.1	Phase circadienne.....	19
1.5.2	Pression homéostatique au sommeil	20
1.5.3	Sensibilité non-visuelle à la lumière	21
2.	Problématique, objectifs et hypothèses.....	24
3.	Méthodologie	25
3.1	Résumé de la méthodologie	25
3.2	Protocole	25
3.2.1	Participants.....	25
3.2.2	Protocole expérimental	26
3.3	Mesures	27
3.3.1	Phase circadienne.....	27
3.3.2	Augmentation de la vigilance subjective en soirée.....	28
3.3.3	Sensibilité aux effets stimulants de la lumière.....	28
3.3.4	Sensibilité circadienne à la lumière bleue.....	28
3.4	Analyse des données	29
4.	Article	30
	Abstract	31
	Introduction	32
	Methods.....	34
	Participants	34
	Study Protocol.....	35
	Measures	35

Circadian phase	35
Increase of evening subjective sleepiness	36
Alerting effects of blue light on subjective alertness	36
Circadian sensitivity to blue light	37
Statistical analysis	38
Results	38
Characteristics of participants	38
Circadian phase	41
Evening increase of subjective sleepiness.....	41
Sensitivity to alerting effects of blue light	42
Circadian sensitivity to blue light	43
Discussion	46
Delayed circadian phase.....	46
Slower increase of subjective sleepiness in the evening.....	46
Circadian sensitivity to blue light	47
Limitations of the study	49
Clinical implications	49
Conclusions	51
Conflict of interest.....	51
Funding sources	51
Acknowledgments.....	51
References	52
5. Discussion	59
5.1 Phase circadienne.....	59

5.2	Augmentation de la vigilance subjective en soirée.....	61
5.3	Sensibilité aux effets stimulants de la lumière.....	62
5.4	Sensibilité circadienne à la lumière bleue.....	62
5.5	Perspectives cliniques	64
6.	Conclusion	67
	Bibliographie.....	i
	Version française du Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ)	xxiii
	Version française du Karolinska Sleepiness Scale (KSS).....	xxxi

Liste des tableaux

Tableau I. Conditions permettant de poser un diagnostic de syndrome de sommeil en délai de phase (AASM 2014).....	17
Tableau II. Comparisons between the two groups of participants (mean \pm SD, range) 39	
Tableau III. KSS scores (mean \pm SD) during blue light exposure	43
Tableau IV. Melatonin suppression (%) after 30, 60 and 90 minutes of blue light exposure	43

Liste des figures

Figure 1. Relation entre le cycle éveil-sommeil d'un individu dormant de 23h à 7h (zone ombrée) avec la variation quotidienne de la température interne (en rouge) et la sécrétion de mélatonine (en bleu).....	9
Figure 2. Correlation between circadian phase (DLMO) and target bedtime (TB).	41
Figure 3. Scores (mean and SEM) on the Karolinska Sleepiness Scale (KSS) for the two groups of subjects, prior to blue light exposure.....	42
Figure 4. Spearman correlations between melatonin suppression and DLMO in each group of subjects after 30, 60 or 90 minutes of exposure to blue light.....	45

Liste des sigles

AOL : Activité à ondes lentes

ARNm : Acide ribonucléique messenger

CÉAMS : Centre d'études avancées en médecine du sommeil

CGRip : Cellules ganglionnaires rétiniennes intrinsèquement photosensibles

DLMO: Dim light melatonin onset

DSPD: Delayed sleep phase disorder

EEG: Électroencéphalogramme

ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay

HC : Heure de coucher cible

IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

NREM : Non Rapid Eye Movement

NSC : Noyaux suprachiasmatiques

REM : Rapid Eye Movement

RHT : Rétino-hypothalamique

SLP : Sommeil lent profond

À la famille Létourneau-Moderie...

Remerciements

La rédaction de ce mémoire a été rendue possible parce que j'étais entouré de personnes formidables sur qui j'ai pu compter pour me faire rire quand j'en avais besoin et pour me faire à manger quand j'avais faim. Ces quelques lignes ne rendront pas toute la gratitude que j'ai pour vous.

À Marie, merci pour cette année particulièrement enrichissante et stimulante. Vous avez été une excellente mentore, et ce, tant sur le plan humain que sur le plan académique. Toujours présente pour me guider, clarifier des concepts obscurs de chronobiologie. Merci de m'avoir transmis votre passion de la recherche et de m'avoir inspiré.

À Solenne qui a si gentiment accueilli un pauvre technicien de la santé pour le transformer en être pensant. Merci pour toutes ces belles conversations sur la vie et leurs interludes statistiques. J'espère que nos collaborations futures seront nombreuses et aussi agréables que celles-ci. Un gros merci aussi à Jean, pour les rendez-vous le lundi à 9h qui m'ont permis de confirmer que je n'étais pas en train de faire n'importe quoi.

À mes parents, parce que vous avez toujours été là pour moi. Que ce soit pour venir me prendre quand je restais tard à l'hôpital ou pour venir me porter une caisse de mets délicieux quand j'en avais trop sur les épaules. Vraiment, vous êtes fantastiques! À mon père, parce que tu m'as montré que même si on trébuche, on peut se relever et continuer à aller de l'avant. Parce que tu m'as toujours dit que l'important, ce n'est pas de gagner, mais de s'amuser. À ma mère, parce que tu as toujours été là pour m'encourager et me supporter. Parce que tu m'as transmis ton amour du café (et c'est vraiment aidant). Parce que tu es tellement formidable comme mère!

À Arnaud et Charles, pour m'avoir dérangé pendant la rédaction de mon mémoire pour me rappeler que ce qui est essentiel, c'est de vous battre à *Brawl*. Parce qu'on partage un sens de l'humour douteux et une capacité réduite d'articuler quand on rit. Parce que les trois, ils font juste un (clin d'œil à Dolores).

À William, parce que clairement tu es l'incarnation de la bonté sur cette terre. Ta douceur et ton calme m'ont permises de passer à travers bien des épreuves. Pour le meilleur et pour le pire!

À Philippe, pour ta compréhension splendide du monde académique et pour ton langage plus fleuri que mes chemises au printemps. Pour ton gâteau aux carottes et ton lapin. Parce que c'était lui, parce que c'était moi.

À Gabrielle, parce que c'est merveilleux de pouvoir compter sur une amie authentique et sincère. Parce qu'avec toi je peux parler de tout en toute confiance. Parce que tu as clairement le meilleur humour.

Introduction

Un horaire de sommeil tardif est retrouvé chez un large spectre d'individus. Alors que certains préfèrent adopter un horaire de sommeil plus tardif, d'autres se plaignent d'avoir un horaire de sommeil qu'ils sont incapables de modifier pour répondre aux exigences matinales qui leur sont imposées. Cet horaire de sommeil en délai est associé à des problèmes de fonctionnement diurne ainsi qu'à des problèmes de santé. En dépit de sa forte prévalence, l'étiologie d'un horaire trop tardif reste méconnue.

Dans l'intérêt de mieux comprendre le phénomène, quatre facteurs pouvant expliquer un horaire de sommeil en délai seront investigués, soit un délai de la phase circadienne, une somnolence subjective moindre en soirée, une plus grande sensibilité aux effets stimulants de la lumière et une plus grande sensibilité aux effets circadiens de la lumière. En évaluant la possible contribution de chacun de ces facteurs, il sera possible de faire des recommandations quant à l'approche qui devrait être préconisée auprès de cette population.

Afin de cerner la problématique, le contexte théorique relatif à ce projet sera abordé. La régulation physiologique du cycle éveil-sommeil sera d'emblée décrite avant de présenter les marqueurs utilisés pour mesurer les rythmes circadiens. Les effets non-visuels de la lumière sur les rythmes circadiens et la vigilance seront subséquemment détaillés. Finalement, un portrait du continuum existant entre un cycle éveil-sommeil décalé normal et pathologique sera brossé.

1. Contexte théorique

1.1 Régulation du cycle éveil-sommeil

Chez l'individu sain, l'éveil et le sommeil se succèdent harmonieusement dans une journée. Ces états résultent de l'activation de réseaux neuronaux spécifiques et impliquent plusieurs neurotransmetteurs (Iwanczuk and Guzniczak 2015). Les circuits promoteurs de l'éveil se trouvent dans les noyaux tubéromamillaires et dans le prosencéphale basal alors que les circuits de sommeil sont localisés dans l'aire préoptique ventrolatérale (Saper, Fuller et al. 2010). L'activation et la désactivation de ces réseaux aux moments opportuns seraient sous l'influence de deux mécanismes de régulation du cycle éveil-sommeil, tel que proposé par Borbély (Borbely 1982). Le premier est un processus homéostatique, c'est-à-dire que la propension au sommeil augmente exponentiellement durant l'éveil et se dissipe ensuite durant le sommeil. Le second est un processus circadien (du latin circa « proche de » et dies « jour », donc d'environ 24h) reposant sur des régulateurs endogènes facilitant l'endormissement ou l'éveil à différents moments de la journée (Borbely, Daan et al. 2016). Ces processus interagissent pour consolider des épisodes ininterrompus d'éveil et de sommeil (Dijk and Czeisler 1994).

1.1.1 Processus homéostatique

Le postulat qu'il existe un processus homéostatique régulant le cycle éveil-sommeil est supporté par des protocoles où les participants ont été privés de sommeil. Il a été montré qu'une durée d'éveil prolongée est associée à une augmentation proportionnelle de l'intensité du sommeil, telle que mesurée par la quantité de sommeil lent profond (SLP) et d'activité à ondes lentes (AOL; 0.5-4 Hz) à l'électroencéphalogramme (EEG; Dijk, Beersma et al. 1987, Dijk, Brunner et al. 1990, Finelli, Baumann et al. 2000). Durant l'épisode de sommeil, la quantité de SLP et d'AOL diminue, ce qui concorde avec le modèle proposé (Aeschbach and Borbely 1993). Parallèlement, lorsque les sujets sont éveillés, une augmentation de la durée d'éveil s'accompagne d'une augmentation de l'activité thêta (6-8 Hz) qui est un marqueur de pression homéostatique au sommeil (Finelli, Baumann et al. 2000, Cajochen, Wyatt et al. 2002).

Bien que le processus homéostatique ait été caractérisé à l'EEG, le mécanisme sous-jacent reste nébuleux. Ce processus n'a été identifié à aucune structure anatomique précise et pourrait plutôt résulter d'un procédé diffus, comme l'utilisation métabolique des tissus nerveux (Dijk and Lockley 2002). L'hypothèse d'une fatigue cellulaire qui s'installe durant la journée est appuyée par le fait que l'utilisation d'un réseau neuronal cortical particulier produit une augmentation de l'intensité du sommeil dans la zone concernée (Kattler, Dijk et al. 1994, Huber, Ghilardi et al. 2004). Ce processus dépend probablement de l'accumulation locale d'une substance favorisant le sommeil. Cette idée a été introduite au début du siècle par Legendre et Pieron qui ont remarqué qu'en injectant le liquide céphalo-rachidien de chiens privés de sommeil à des chiens reposés, ils étaient en mesure d'induire le sommeil (Legendre 1912). Ils ont expliqué ces résultats en suggérant l'existence d'une hypnotoxine qui s'accumulerait durant l'éveil et induirait le sommeil. Depuis, plusieurs molécules ont été investiguées comme hypnotoxines potentielles, notamment l'adénosine, l'oxyde nitrique et les cytokines (Porkka-Heiskanen, Zitting et al. 2013). Une molécule est particulièrement intéressante puisqu'elle est à la fois le résultat du métabolisme cellulaire et un neuromodulateur inhibiteur : l'adénosine (Benington and Heller 1995, Porkka-Heiskanen, Strecker et al. 1997). L'activité neuronale se traduirait donc par une augmentation locale d'adénosine au cours de l'éveil. Dans le prosencéphale basal, une telle augmentation causerait une baisse d'activité des neurones promouvant l'éveil et faciliterait l'endormissement (Porkka-Heiskanen, Strecker et al. 1997, Murillo-Rodriguez, Blanco-Centurion et al. 2004). Réciproquement, l'épisode de sommeil s'accompagnerait d'une diminution des niveaux d'adénosine, relâchant ainsi l'inhibition des réseaux activateurs et favorisant par le fait même l'état d'éveil (Porkka-Heiskanen, Strecker et al. 1997). Ce modèle est par ailleurs soutenu par le fait qu'un agoniste de l'adénosine augmente la somnolence alors que les antagonistes de l'adénosine (comme la caféine) favorisent l'état d'éveil (Radulovacki, Virus et al. 1984, Gass, Porkka-Heiskanen et al. 2009).

1.1.2 Processus circadien

Le système circadien permet la synchronisation et la régulation de fonctions biologiques et psychologiques sur 24 heures (Golombek and Rosenstein 2010). Un rythme peut être modélisé selon une courbe sinusoïdale et se caractérise par sa période, son amplitude et sa phase. La période d'un rythme est la durée requise pour compléter un cycle. L'amplitude est la moitié de la différence entre sa valeur maximale (acrophase) et minimale (nadir). Quant à la phase, elle se définit par le moment de l'occurrence d'un point de référence (par exemple, le nadir) au cours du cycle. Les rythmes circadiens sont ubiquitaires dans la nature; ils se retrouvent tant chez les organismes unicellulaires que chez les êtres complexes. Chez l'humain, on retrouve des rythmes circadiens dans diverses fonctions. Un exemple probant de l'influence circadienne sur le comportement est le cycle activité-repos (Dijk and Lockley 2002). Des fonctions biologiques telles la sécrétion de certaines hormones (mélatonine, cortisol, gonadotrophine, etc.), la température corporelle interne et la tension artérielle sont sous le contrôle du système circadien (Moore 1999). D'autres fonctions, comme la cognition et les variations diurnes du niveau de vigilance sont aussi sous influence circadienne (Carrier and Monk 2000). Tous ces rythmes circadiens partagent deux propriétés fondamentales. D'une part, ils sont générés de façon endogène et d'autre part ils sont capables de synchronisation avec l'environnement.

1.1.2.1 Rythme endogène

Un rythme circadien est généré de façon endogène par l'horloge biologique centrale et par les horloges périphériques qui se trouvent dans les autres cellules du corps (Husse, Eichele et al. 2015). Chez les mammifères, l'oscillateur central se situe dans les noyaux suprachiasmatiques (NSC) de l'hypothalamus, bilatéralement au 3ème ventricule et au-dessus du chiasma optique (Ralph, Foster et al. 1990). Les NSC produisent une activité électrique oscillant sur environ 24 h et cette activité persiste même *ex vivo* (Meijer, Schaap et al. 1997). Cela s'explique par le fait que la majorité des neurones composant ces noyaux génèrent spontanément une activité rythmique (Welsh, Logothetis et al. 1995). La phase et la période des neurones diffèrent toutefois lorsqu'étudiés individuellement. Il semble donc que ce soit la

synchronisation des rythmes des neurones qui permette l'activité globale des NSC (Yamaguchi, Isejima et al. 2003).

L'activité intrinsèque de ces neurones repose sur une boucle moléculaire au cœur de laquelle se trouvent les protéines BMAL1 (ou ARNTL1 pour *Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like protein 1*) et CLOCK (*circadian locomotor output cycles kaput*). Pendant la journée biologique, ces protéines forment un hétérodimère qui active la transcription des gènes de l'horloge, dont Per (period) et Cry (cryptochrome), en se liant à la séquence *E-box* de leurs régions promotrices. Ces gènes codent pour des protéines qui transloquent dans le noyau et inhibent leur propre transcription par l'entremise de la formation d'un complexe avec BMAL1 et CLOCK. Durant la nuit biologique, les niveaux d'ARNm et de protéines PER et CRY diminuent subséquentement, relâchant ainsi leur inhibition du complexe CLOCK-BMAL1 : le cycle peut alors recommencer (Moore 1999, Reppert and Weaver 2002, Lowrey and Takahashi 2004, Takahashi, Hong et al. 2008). Des modifications post-transcriptionnelles, particulièrement la phosphorylation des différentes protéines impliquées, permettent un affinement de la boucle moléculaire (Gallego and Virshup 2007). Chez l'humain, la période de la boucle dure en moyenne 24,18h et n'est donc pas d'exactly 24h comme le jour environnemental (Czeisler et al., 1999).

Cette horloge interne produit de façon rythmique une augmentation de la propension à l'éveil et au sommeil. La propension circadienne à l'éveil est minimale au début de la matinée et atteint son maximum en soirée (Carrier and Monk 2000, Van Dongen and Dinges 2005). Quelques heures avant le coucher, la propension circadienne à l'éveil devient si forte qu'il est presque impossible de s'endormir à ce moment : c'est la zone interdite de sommeil (Lavie 1986). L'importance de l'influence circadienne a de surcroît été mise en relief par des protocoles où les sujets ont été gardés éveillés pour une durée prolongée. Par exemple, il a été rapporté que la vigilance des participants, telle que mesurée par la performance psychomotrice, décroissait avec le temps pendant une durée d'éveil de 88h. En dépit de cette détérioration globale avec le temps, les performances diurnes restaient supérieures aux performances nocturnes (Doran, Van Dongen et al. 2001).

1.1.3 Interaction des processus homéostatique et circadien

Bien que la réalité soit plus complexe, l'interaction des processus homéostatique et circadien peut être illustrée comme deux forces antagonistes : un processus homéostatique promouvant l'endormissement et un processus circadien favorisant l'éveil (Borbely, Daan et al. 2016). Pendant l'éveil, il y a accumulation de la pression homéostatique au sommeil : plus la journée avance, plus la pression au sommeil devient grande. Cette augmentation est toutefois contrecarrée par une augmentation concomitante de la propension circadienne à l'éveil. La propension circadienne à l'éveil diminue subséquemment. La réduction du signal d'éveil combinée à la pression homéostatique accumulée toute la journée favorise alors l'endormissement. Dans des conditions favorables (position étendue, yeux fermés, etc.), le sommeil peut alors être initié. Durant l'épisode de sommeil, la pression homéostatique au sommeil se dissipe progressivement. Néanmoins, la tendance circadienne à l'éveil continue de décroître au cours de la nuit permettant ainsi de consolider le sommeil. En fin de nuit, la faible propension homéostatique au sommeil combinée à une augmentation de la propension circadienne à l'éveil favorise l'éveil.

Il a longtemps été pensé que les deux processus étaient complètement indépendants. D'une part, il a été rapporté qu'en dépit d'une privation de sommeil et d'une importante pression homéostatique au sommeil, il existe certains instants dans la journée où il est très difficile de s'endormir (Weitzman, Nogeire et al. 1974). Cela suggérait donc que le processus circadien agissait indépendamment du processus homéostatique. D'autre part, des études conduites chez des animaux rendus arythmiques par une lésion des NSC ne montraient pas d'atteinte du processus homéostatique (Tobler, Borbely et al. 1983, Trachsel, Edgar et al. 1992). Il en a été déduit que le processus homéostatique ne dépendait pas du processus circadien. Néanmoins, dès 1992, certains résultats ont laissé planer le doute sur l'indépendance de ces processus. Une relation entre la pression homéostatique au sommeil et l'amplitude circadienne des mesures de performance a été rapportée (Dijk, Duffy et al. 1992). Une découverte qui a été reproduite par la suite (Dijk and von Schantz 2005). On sait depuis que la frontière entre le processus circadien et le processus homéostatique est moins claire que précédemment définie, quoique la recherche continue de s'articuler autour de ce modèle qui facilite la compréhension globale de la régulation

du cycle éveil-sommeil (Franken and Dijk 2009, Dijk and Archer 2010, Borbely, Daan et al. 2016).

1.2 Mesure des rythmes circadiens

1.2.1 Le cycle éveil-sommeil

L'horaire et la régularité du cycle éveil-sommeil peuvent être mesurés à l'aide d'outils subjectifs et objectifs. Un outil fréquemment utilisé est l'agenda de sommeil. Les patients y rapportent notamment les moments où ils ont dormi. Puisqu'il contient aussi des informations concernant les siestes ainsi que d'autres éléments pouvant perturber l'épisode de sommeil (comme la prise de caféine ou l'exercice physique), l'agenda de sommeil est un allié précieux. Néanmoins, ces données sont autorapportées, subjectives, et sont donc susceptibles d'être biaisées. Une autre mesure est donc souvent utilisée de pair avec l'agenda de sommeil : l'actigraphie. Les données d'actigraphie sont enregistrées par une montre portée au poignet non dominant. Cette montre contient un accéléromètre linéaire à axes multiples qui est sensible aux mouvements dans toutes les directions. La montre est portée 24h/24h permettant ainsi de caractériser le cycle éveil-sommeil, dont l'heure de coucher et d'éveil. L'actigraphie est assez sensible pour détecter les épisodes de sommeil, mais manque de spécificité et caractérise parfois des périodes éveillées comme des périodes de sommeil (Marino, Li et al. 2013) L'utilisation concomitante d'agenda du sommeil est donc de mise pour éclairer l'interprétation des données d'actigraphie. Il est recommandé d'utiliser ces outils pendant au moins sept jours, incluant des jours de travail et de repos (American Academy of Sleep Medicine. 2014).

1.2.2 Les marqueurs circadiens

Étant donné leur localisation, il n'est pas possible d'investiguer directement l'activité des NSC. L'emploi de marqueurs indirects est donc de mise pour caractériser l'activité de l'oscillateur circadien. La température interne, habituellement mesurée par thermistance rectale, est un de ces marqueurs. La température atteint son minimum environ 2 heures avant l'heure de lever et son maximum environ 2 heures avant l'heure habituelle du coucher. La plus faible

propension au sommeil se situe au moment du maximum de la température corporelle. Lorsque la température diminue, la propension à l'éveil chute concomitamment.

La production de la mélatonine est un autre des marqueurs de l'horloge puisqu'elle suit un rythme circadien induit par les NSC (Arendt 2000, Macchi and Bruce 2004). L'information rythmique est relayée des NSC à la glande pinéale. Ces deux structures sont liées par une série de synapses. Le rythme des NSC est respectivement transmis aux noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus, aux neurones sympathiques préganglionnaires de la colonne intermédiolatérale, aux neurones sympathiques de la chaîne des ganglions cervicaux supérieurs, aux neurones sympathiques post-ganglionnaires (nervi conarii) et finalement à la glande pinéale (Arendt 1998). Une fois synthétisée par les pinéalocytes, la mélatonine est sécrétée dans le sang et se lie principalement à l'albumine (Cardinali, Lynch et al. 1972). La circulation systémique de la mélatonine permet de relayer l'information concernant le cycle lumière/obscurité au reste du corps (Reiter 1991, Reiter 1993, Cardinali and Pevet 1998, Borjigin, Li et al. 1999, Goldman 2003). En outre, les NSC expriment au moins deux 2 types de récepteurs à mélatonine les récepteurs MT1 et MT2 (Jockers, Delagrange et al. 2016). Les récepteurs MT1 ont classiquement été associés aux effets hypnotiques de la mélatonine, alors que les récepteurs MT2 ont été associés aux effets chronobiotiques de l'hormone. L'activation *in vitro* des récepteurs MT1 se traduit par une inhibition de l'activité des NSC alors que l'activation des récepteurs MT2 modifie la phase de l'horloge (Dubocovich 2007). La réalité *in vivo* est plus élaborée et il semble notamment que la présence de récepteurs MT1 soit nécessaire pour que les effets chronobiotiques des récepteurs MT2 prennent place (Jockers, Delagrange et al. 2016).

Comme la mélatonine se trouve en périphérie, elle peut être dosée en mesurant les niveaux sanguins ou salivaires, une procédure facilement réalisable et comportant peu de risque (Nowak, McMillen et al. 1987). Une fois que l'échantillon biologique est récolté, la concentration de mélatonine est déterminée par la méthode immuno-enzymatique ELISA (de l'anglais *enzyme-linked immunosorbent assay*). Le dosage répété des taux de mélatonine circulant permet de modéliser une courbe de la sécrétion de cette hormone. Chez l'individu bien synchronisé, la sécrétion de mélatonine est négligeable pendant la journée et augmente progressivement en soirée pour atteindre son maximum durant la nuit. À l'approche du matin, la sécrétion de mélatonine diminue jusqu'à retourner à un niveau négligeable en journée

(Shanahan and Czeisler 2000). L'épisode de sécrétion de mélatonine correspond à la nuit biologique et la nuit biologique est donc normalement en phase avec la nuit environnementale (Takahashi and Zatz 1982, Wehr, Aeschbach et al. 2001).

Le profil de sécrétion d'un individu permet de calculer la phase du rythme de sécrétion de cette hormone (et indirectement de l'oscillateur central). Un référent couramment utilisé comme marqueur de la phase est le *Dim Light Melatonin Onset* ou DLMO (Benloucif, Burgess et al. 2008). Le DLMO correspond à l'heure de l'initiation de la sécrétion de mélatonine et survient habituellement 2 heures avant le début du sommeil (Rahman, Kayumov et al. 2009). Comme son nom l'indique, le DLMO doit être mesuré en lumière tamisée (*dim light*). Pour que la mesure de phase circadienne soit valide, il faut contrôler les conditions dans lesquelles les échantillons biologiques sont collectés puisque lumière supprime la sécrétion de mélatonine selon une courbe dose-réponse (Zeitzer, Dijk et al. 2000).

Les rythmes de la température et de la mélatonine sont représentés à la figure 1 en relation avec le cycle éveil-sommeil d'un individu bien synchronisé qui a un horaire de sommeil de 23h00 à 7h00.

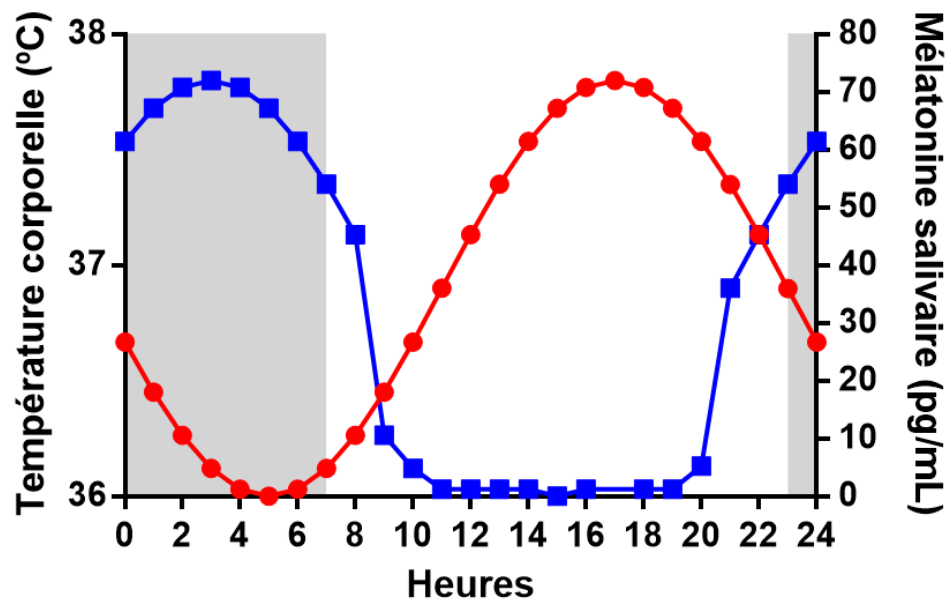


Figure 1. Relation entre le cycle éveil-sommeil d'un individu dormant de 23h à 7h (zone ombrée) avec la variation quotidienne de la température interne (en rouge) et la sécrétion de mélatonine (en bleu)

1.3 Effets non-visuels de la lumière sur les rythmes circadiens et la vigilance

1.3.1 L'entraînement circadien par la lumière

Comme la période circadienne endogène diffère de 24h, une modulation extrinsèque est nécessaire afin d'assurer le maintien d'un cycle éveil-sommeil d'exactly 24 h. Le processus actif par lequel s'accomplit la synchronisation entre l'horloge circadienne interne et le cycle jour-nuit de l'environnement se nomme *entraînement*. Ce mécanisme contrôle la phase et la période de l'horloge interne pour l'ajuster sur 24 h. Pour y arriver, l'horloge biologique se synchronise sur des indices environnementaux périodiques capables d'entraîner le rythme endogène (zeitgebers). Il a initialement été suggéré que des zeitgebers sociaux, comme les repas, l'activité physique ou le cycle éveil-sommeil étaient des synchroniseurs importants des rythmes circadiens (Aschoff, Fatranska et al. 1971). L'échec d'entraînement de personnes aveugles en dépit de la présence de forts synchroniseurs sociaux a toutefois mis en relief que ces zeitgebers n'étaient pas aussi puissants que précédemment cru (Arendt, Aldhous et al. 1988, Allen 2001). Bien que la contribution de ces derniers ne puisse être totalement exclue (Buxton, L'Hermite-Baleriaux et al. 1997, Mistlberger and Skene 2005), il est clair que la lumière est le principal zeitgeber utilisé par le système d'entraînement (Moore-Ede, Czeisler et al. 1983, Duffy and Wright 2005). Une telle modulation est rendue possible par l'existence d'une voie neuroanatomique qui relie la rétine aux NSC: la voie rétinohypothalamique (RHT) (Moore and Lenn 1972, Moore 1997). L'importance de la voie RHT a été mise en relief par le fait qu'une ablation sélective de la voie RHT résulte en une perte d'entraînement, laissant ainsi libre cours aux rythmes endogènes (Johnson, Moore et al. 1988). L'origine de la voie RHT dans la rétine est longtemps restée inconnue. Il a d'abord été montré que chez des rongeurs, les cônes et les bâtonnets n'étaient pas essentiels à l'entraînement suggérant qu'une autre structure dans la rétine était responsable des effets d'entraînement de la lumière (Foster, Provencio et al. 1991, Freedman, Lucas et al. 1999). Des observations similaires ont été faites chez certains humains aveugles (Czeisler, Shanahan et al. 1995). La sensibilité spectrale maximale à la lumière ne correspondait de surcroît pas à celle des opsines connues (Yoshimura and Ebihara 1996). Peu

de temps après, une nouvelle opsine a été découverte : la mélanopsine (Provencio, Jiang et al. 1998). Celle-ci a été localisée dans 1 à 2% des cellules ganglionnaires qui ont été nommées cellules ganglionnaires rétinienne intrinsèquement photosensibles (CGRip) (Provencio, Rodriguez et al. 2000, Hattar, Liao et al. 2002, Provencio, Rollag et al. 2002). Quoique peu nombreuses, les CGRip sont en mesure d'assurer le traitement de l'information puisqu'elles forment un vaste réseau. Les CGRip sont de surcroît entièrement photosensibles, tel que suggéré par la présence de mélanopsine dans le soma, l'axone et les dendrites de ces cellules (Provencio, Rodriguez et al. 2000, Berson, Dunn et al. 2002). Ces cellules ont une réponse qui est lente et progressive, mais qui est maintenue un certain temps en dépit de l'extinction de la lumière (Schaap, Pennartz et al. 2003). Ces caractéristiques permettent une intégration spatio-temporelle de l'information. Chez l'humain, le système circadien présente une sensibilité maximale à des longueurs d'onde entre 446 et 477nm (dans la zone bleue du spectre visible; Brainard, Hanifin et al. 2001, Thapan, Arendt et al. 2001, Lockley, Brainard et al. 2003).

Une caractéristique importante de l'entraînement est le fait que la réponse à un stimulus lumineux varie selon le moment de la journée. De fait, il existe une courbe de réponse de phase à la lumière : c'est-à-dire que la grandeur et la direction du changement de phase dépendent de la phase de l'oscillateur (NSC) au moment de l'exposition lumineuse (Duffy, Kronauer et al. 1996, Roenneberg, Daan et al. 2003). La lumière en soirée retarde la phase circadienne (Czeisler, Allan et al. 1986) alors que la lumière le matin l'avance (Lewy, Sack et al. 1987). Le minimum de la température interne constitue le point pivot des effets de la lumière sur la phase (Eastman and Martin 1999). Le nadir de la température survient environ 2h avant l'heure du lever; l'effet de délai de phase de la lumière est maximal avant ce point alors que l'effet d'avance de phase est maximal tout juste après. L'administration de lumière au milieu de la journée n'a quant à elle pas d'effet significatif puisque la phase est déjà à la bonne heure. Comme c'est la phase de l'oscillateur circadien qui est modifiée par la lumière, les rythmes qui en dépendent verront leur phase se modifier dans le même sens. Cela est clair pour les rythmes de la température et de la mélatonine (Shanahan and Czeisler 1991). Les changements induits par la lumière sont aussi présents sur l'horaire de sommeil (Honma, Honma et al. 1987), bien qu'il existe une grande variabilité de cet effet (Santhi, Thorne et al. 2012).

1.3.2 Les effets stimulants de la lumière

En plus d'être un puissant synchroniseur, la lumière semble aussi avoir des effets stimulants sur la vigilance. Cet effet stimulant varie en fonction de certaines variables, notamment le moment d'exposition, la phase circadienne de l'individu, l'intensité et la composition spectrale de la lumière et l'historique de l'exposition antérieure à la lumière (histoire lumineuse; Hebert, Martin et al. 2002, Cajochen 2007, Kantermann, Forstner et al. 2012). L'exposition à des intensités élevées de lumière (5000 lux) durant la nuit augmente la vigilance telle qu'objectivée par l'activité bêta à l'EEG comparativement à une lumière faible (<50 lux; Badia, Myers et al. 1991). Chez des travailleurs de nuit, l'exposition à de la lumière vive (2500 lx) produit un effet stimulant sur la vigilance supérieur à un éclairage traditionnel (300 lux; Lowden, Akerstedt et al. 2004).

Même durant la journée, la lumière vive (1000 lux) semble augmenter davantage la vigilance subjective que la lumière d'intensité plus faible (200 lux; Smolders, de Kort et al. 2012). Des études d'imagerie fonctionnelle (IRMf) ont montré que l'exposition à la lumière durant la journée était associée à une activation de certaines régions du tronc cérébral (Vandewalle, Schmidt et al. 2007) et du thalamus (Vandewalle, Balteau et al. 2006), ce qui pourrait expliquer l'augmentation de la vigilance. Plusieurs études ont aussi montré que l'exposition à la lumière améliorait la performance à des tâches cognitives et psychomotrices, durant la journée (Phipps-Nelson, Redman et al. 2003), en soirée (Chellappa, Steiner et al. 2011) et durant la nuit (Badia, Myers et al. 1991).

À intensité égale, il a été montré que la lumière bleue a des effets supérieurs à d'autres longueurs d'onde pour produire ces effets stimulants, suggérant par le fait même l'implication des CGRip (Lockley, Evans et al. 2006, Cajochen 2007, Vandewalle, Schmidt et al. 2007, Chellappa, Steiner et al. 2011). Une étude a par ailleurs montré qu'une augmentation de la performance pouvait être élicitée en enrichissant la lumière d'un écran d'ordinateur de bleu (Cajochen, Frey et al. 2011), ce qui va dans le sens de ce postulat. Il semble néanmoins que les effets stimulants de la lumière peuvent être induits même si les longueurs d'onde courtes sont filtrées (Sasseville, Martin et al. 2015). Les CGRip ne sont donc peut-être pas les seules médiatrices des effets stimulants de la lumière.

1.3.3 La mesure de la sensibilité circadienne à la lumière

L'influence de la lumière comme synchroniseur circadien dépend non seulement de la courbe de réponse de phase, mais aussi de la sensibilité de l'individu à la lumière. C'est-à-dire que pour une même exposition à la lumière, au même moment circadien, la lumière peut avoir un impact plus ou moins important selon la personne. Il existe plusieurs méthodes pour mesurer la sensibilité non-visuelle à la lumière. Une d'entre elles est le réflexe de contraction pupillaire qui dépend de la sensibilité des CGRip. Cette mesure ne reflète néanmoins pas la sensibilité de l'ensemble du système circadien. La suppression de sécrétion de mélatonine peut permettre d'estimer indirectement la sensibilité de l'horloge circadienne à la lumière. La suppression de sécrétion de mélatonine est effectivement associée aux mêmes circuits neuronaux que celui de l'ajustement de la phase circadienne. De fait, lorsque la rétine est exposée à de la lumière, un signal est envoyé des NSC à la glande pinéale bloquant la libération de noradrénaline, ce qui inhibe l'activité de la N-acetyltransférase et supprime par le fait même la synthèse de la mélatonine à partir de la N-acétylsérotonine (Lewy, Wehr et al. 1980, Moore 1996, Zeitzer, Dijk et al. 2000, Arendt 2006). Cet effet supprimeur de la sécrétion de mélatonine suit une courbe dose-réponse : une plus grande intensité lumineuse est associée à davantage de suppression de sécrétion de mélatonine (McIntyre, Norman et al. 1989, Zeitzer, Dijk et al. 2000, Kozaki, Koga et al. 2008). Chez l'humain, une étude a mesuré l'effet de 6,5 heures d'exposition à la lumière blanche en soirée ($\approx 23\text{h}$ à $5\text{h}30$). En comparant la suppression de sécrétion de mélatonine par rapport à une nuit contrôle en lumière tamisée, il a été trouvé que la suppression de sécrétion de mélatonine était négligeable à moins de 80 lux et augmentait substantiellement jusqu'à saturer à partir d'environ 200 lux. Les effets de délai de phase occasionné par une exposition à la lumière en soirée semblent aussi suivre une courbe dose-réponse (Zeitzer, Dijk et al. 2000).

Étant donné que le signal lumineux produisant la suppression de sécrétion de mélatonine vient des NSC, le pourcentage de suppression à une intensité lumineuse donnée est considéré comme une bonne mesure de la sensibilité du système circadien à la lumière. Une plus grande suppression de mélatonine en réponse à une exposition à la lumière standardisée reflète donc une plus grande sensibilité à la lumière (Rufiange, Beaulieu et al. 2007, Chang, Scheer et al. 2011).

1.4 Cycle éveil-sommeil décalé : du normal au pathologique

Le mécanisme de régulation du cycle éveil-sommeil est sujet à des variations interindividuelles (Horne and Ostberg 1977, Natale, Adan et al. 2009). Ces différences seraient entre autres sous influence génétique : différents allèles des gènes de l'horloge ont été associés avec des périodes plus ou moins longues (Young and Kay 2001) et des phases pathologiquement hâtives (Jones, Campbell et al. 1999, Toh, Jones et al. 2001) ou tardives (Ebisawa, Uchiyama et al. 2001, Dijk and Archer 2010). Plus récemment, ces différences interindividuelles ont aussi été associées aux gènes responsables du circuit de transduction de l'information lumineuse (Roecklein, Wong et al. 2012, Lee, Hida et al. 2014). Dans la population, cette variabilité se manifeste notamment par des différences dans l'horaire de sommeil adopté spontanément. Alors que certaines personnes se couchent plus tôt, d'autres préfèrent rester éveillée plus tardivement. Les heures d'éveil et de coucher suivent d'ailleurs une distribution presque gaussienne dans la population (Roenneberg, Kuehnle et al. 2007). Même au sein des types soirs et des types matins, il existe une grande variabilité entre les individus. Par exemple, certaines personnes vont préférer vivre plus tard la nuit alors que d'autres vont souffrir de leur horaire de sommeil trop décalé et vont recevoir un diagnostic de syndrome de sommeil en délai de phase (*delayed sleep phase disorder*; DSPD). Entre ces deux pôles, il existe un spectre d'individus à qui l'horaire de sommeil décalé cause problème pour répondre aux exigences sociales, sans que la sévérité de la plainte rencontre les critères diagnostiques du DSPD (Weitzman, Czeisler et al. 1981, Regestein and Monk 1995). L'étude des caractéristiques des individus qui composent ce spectre peut aider à identifier le substrat commun de cette plainte.

1.4.1 Les chronotypes

Dans la littérature, on réfère à la préférence d'adopter un horaire de sommeil plus ou moins hâtif par le terme «chronotype». Il est possible d'objectiver le chronotype par l'utilisation d'un questionnaire : le questionnaire de matinalité-vespéralité de Horne et Ostberg ou *Morningness-Eveningness Questionnaire* (MEQ; Horne and Ostberg 1976). Le MEQ peut être trouvé en annexe. Les scores du MEQ s'échelonnent de 16 à 86 et divisent la population en 3 groupes soit les types matin (scores de 59 à 86), les types intermédiaires (scores de 42 à 58), et

les types soir (scores de 16 à 41). Suivant la distribution rapportée dans les études épidémiologiques, les types matin et les types soir représentent chacun environ 15% de la population. Même si ce questionnaire utilise principalement des questions subjectives, le score obtenu corrèle avec l'horaire de sommeil ainsi qu'avec le moment où est atteint le maximum de vigilance et de performance. Les types soir adoptent donc spontanément un horaire de sommeil tardif et atteignent leur maximum de vigilance et de performance plus tard dans la journée, comparés aux types intermédiaires et aux types matin (Kerkhof et Lancel 1991, Lack, Bailey et al. 2009, Bennett, Petros et al. 2008). En comparant les chronotypes soirs et les chronotypes matins, une étude a d'ailleurs trouvé que le maximum de somnolence et le minimum de somnolence étaient décalés de six et neuf heures, respectivement, chez les chronotypes soirs (Lack, Bailey et al. 2009). Ces différences existent aussi lorsque la variation des fonctions cognitives est étudiée par rapport à la phase circadienne respective des individus, c'est-à-dire qu'à un même moment circadien, il semble que les chronotypes soirs performant mieux plus tardivement (Schmidt, Collette et al. 2009, Schmidt, Collette et al. 2015).

Le chronotype est sujet à des changements au cours de la vie (Roenneberg, Wirz-Justice et al. 2003, Roenneberg, Kuehnle et al. 2007). Les enfants ont généralement un chronotype plus matinal. Durant l'adolescence, un horaire de sommeil plus tardif est habituellement adopté jusqu'à atteindre un maximum de vespéralité au début de la vingtaine. La fin de la tendance à repousser son horaire de sommeil a d'ailleurs été suggérée comme étant un marqueur de la fin de l'adolescence (Roenneberg, Kuehnle et al. 2004). Le chronotype redevient plus matinal au cours de l'âge adulte et conséquemment, les personnes âgées de plus 65 ans ont généralement un chronotype plus matinal que lorsqu'ils étaient enfants (Roenneberg, Kuehnle et al. 2007).

1.4.2 Plainte d'un horaire de sommeil tardif et syndrome de retard de phase

En plus d'être régulé physiologiquement, l'horaire de sommeil est fonction de contraintes extrinsèques, notamment l'horaire de l'école ou du travail. Lorsque l'horaire de sommeil adopté spontanément par un individu est en décalage avec l'horaire standard, l'adaptation peut-être vécue difficilement. Cette situation est particulièrement fréquente chez les gens présentant un horaire de sommeil tardif. Dans une étude conduite dans une population

de jeunes adultes en santé, l'horaire de sommeil spontané des types matins était en moyenne de 23h30 à 07h15 h alors qu'il était de 02h00 à 10h00 chez les types soir (Mongrain, Lavoie et al. 2004). L'horaire adopté spontanément par les types matins est compatible avec les exigences sociétales alors que celui des types soirs l'est moins. De fait, plusieurs de ces derniers vivent un véritable jet lag social (Wittmann, Dinich et al. 2006). Une forme extrême de ce décalage de l'horaire de sommeil est le syndrome de sommeil en délai de phase (DSPD). Selon la Classification internationale des troubles du sommeil (voir tableau 1), les personnes en souffrant s'endorment habituellement entre 01h00 et 06h00 du matin et se réveillent en fin de matinée ou en début d'après-midi (AASM 2014). L'horaire de sommeil peut être plus ou moins tardif selon l'âge, mais il n'existe pas de critères diagnostics référant à une heure de coucher ou d'éveil particulier. C'est plutôt une plainte chronique ou récurrente relative à l'incapacité à s'endormir et à se réveiller à un horaire souhaité ou requis qui contribuera à poser le diagnostic (AASM 2014). Une autre caractéristique du DSPD est que le sommeil en soi ne semble pas compromis ou altéré. Cette caractéristique souligne le fait que le DSPD n'est pas un trouble du sommeil à proprement parler, mais réellement un trouble de l'horaire de sommeil d'où son appartenance à la catégorie des troubles circadiens du cycle éveil-sommeil. Lorsque les patients peuvent choisir leur heure de coucher et d'éveil, la durée et la qualité du sommeil sont normales pour leur âge et leur niveau de développement (Alvarez, Dahlitz et al. 1992, Regestein et Monk 1995, Campbell, Murphy et al. 1999, Reid, Jaksá et al. 2012, Saxvig, Wilhelmsen-Langeland et al. 2013).

Tableau I. Conditions permettant de poser un diagnostic de syndrome de sommeil en délai de phase (AASM 2014)

<p>Les conditions A à E doivent être remplies.</p> <ul style="list-style-type: none"> A. On observe un retard significatif de la phase de l'épisode majeur de sommeil par rapport au temps de sommeil et au réveil désiré ou nécessaire, comme en témoignent les plaintes chroniques ou récurrentes du patient ou de l'entourage, témoignant de l'incapacité à s'endormir et de la difficulté à se réveiller à un horaire souhaité ou requis. B. Les symptômes sont présents depuis au moins 3 mois. C. Lorsque les patients sont autorisés à choisir leurs horaires librement, ils présentent une meilleure qualité de sommeil et la durée de sommeil de leur âge et ils maintiennent un retard de phase du cycle éveil-sommeil sur 24 heures. D. Un agenda de sommeil et, si possible, une actigraphie d'au moins 7 jours (idéalement 14 jours) démontrent un retard dans l'horaire de la période habituelle de sommeil. Ces évaluations doivent comprendre à la fois des jours de travail ou d'école et des jours de repos. E. La perturbation du sommeil n'est pas mieux expliquée par un autre trouble du sommeil, qu'il s'agisse d'un trouble médical ou neurologique, d'un trouble mental, ou d'une consommation de médicaments voire de substances illicites.
<p>Remarques</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Les questionnaires standardisés de chronotype sont des outils utiles pour évaluer les chronotypes du soir ou du matin. Les personnes atteintes de ces troubles se révèlent généralement être du soir. Cet outil peut également être utile si une préférence circadienne du soir contribue à des difficultés d'initiation du sommeil chez ceux qui ne répondent pas aux critères complets de ce trouble. 2. La démonstration d'un retard d'autres rythmes circadiens, comme celui de la mélatonine (mesurée par DLMO ou le taux de 6-sulfatoxymélatonine urinaire échantillonné sur une période de 24 heures), est souhaitable pour confirmer un retard de phase circadienne.

Quoique l'actigraphie soit recommandée pour poser le diagnostic et que la démonstration d'un retard d'autres rythmes circadiens (comme le DLMO) soit souhaitable, il semble que le seul critère critique au diagnostic clinique de DSPD soit la plainte d'un l'horaire de sommeil trop tardif (Chang, Reid et al. 2009).

La prévalence exacte du DSPD dans la population est inconnue (AASM. 2014). Des études ont rapporté des prévalences variant de 0,2 à 10% (Lack, Wright et al. 2009). Cette grande

variabilité résulte notamment de l'âge des sujets étudiés ainsi que de la rigueur de l'application des critères diagnostiques. La prévalence de DSPD varie avec les chronotypes prédominants dans les différentes tranches d'âge. À titre indicatif, les adolescents ont tendance à avoir un chronotype plus tardif (Roenneberg, Kuehnle et al. 2004) et ils constituent une population particulièrement à risque de développer un DSPD avec une prévalence d'environ 5% (Saxvig, Pallesen et al. 2012, Lovato, Gradisar et al. 2013, Sivertsen, Pallesen et al. 2013). Chez les adultes, l'heure de coucher a tendance à devenir plus hâtive et la prévalence de DSPD est plus faible dans ce groupe, étant de moins de 1% chez les adultes âgés entre 40 et 64 ans (Ando, Kripke et al. 2002). Entre les préférences d'adopter un horaire plus matinal ou vespéral et le DSPD il existe un spectre d'individus qui présentent une plainte vis-à-vis leur horaire de sommeil, mais qui ne cherchent pas d'aide médicale (Weitzman, Czeisler et al. 1981, Regestein and Monk 1995). De ceux qui iront chercher de l'aide, certains ne répondront pas à tous les critères diagnostiques quoique leur qualité de vie soit atteinte par leur horaire de sommeil. Une étude conduite chez des élèves du secondaire a notamment rapporté que seulement 1% des élèves répondaient au diagnostic de DSPD alors que 14% des jeunes répondaient à 2 critères et que plus de la moitié des jeunes répondaient à un critère (Lovato, Gradisar et al. 2013). Lorsque les critères utilisés sont (1) un délai de l'épisode de sommeil d'au moins 2 heures et (2) une plainte par rapport à l'horaire de sommeil, 17% des étudiants au secondaire (Saxvig, Pallesen et al. 2012) et plus de 10% des étudiants universitaires étudiés entrent dans cette catégorie (Lack 1986). Une telle variabilité dans les prévalences rapportées montre les limitations d'une approche catégorielle pour définir le DSPD et souligne l'existence d'un spectre de sévérité de la plainte d'un horaire de sommeil tardif.

Les conséquences d'un horaire de sommeil trop tardif sont considérables. Cet horaire a non seulement été associé à de la somnolence diurne prononcée qui s'estompe en fin de journée (empêchant le retour à un horaire normal) et à de l'insomnie (Hershner and Chervin 2014), mais aussi à une réduction des performances scolaires (Shin, Kim et al. 2003, Wolfson and Carskadon 2003, Millman, Working Group on Sleepiness in Adolescents/Young et al. 2005, Besoluk, Onder et al. 2011). En outre, un éveil prématuré imposé par les normes sociales réduit la durée de la nuit de ces patients et peut mener à une privation de sommeil chronique (Micic, Lovato et al. 2016). Une telle privation a été associée chez les adolescents à une humeur irritable et une

atteinte des fonctions cognitives (van Maanen, Dewald-Kaufmann et al. 2013). On retrouve aussi une consommation plus importante de tabac, d'alcool et de café dans ce groupe (Kripke, Rex et al. 2008) ainsi qu'une prévalence plus élevée de troubles de santé mentale (Thorpy, Korman et al. 1988, Dagan 2002, Abe, Inoue et al. 2011, Okawa 2011, Saxvig, Pallesen et al. 2012, Fabbian, Zucchi et al. 2016).

1.5 Étiologie d'un horaire de sommeil tardif

L'étiologie d'un horaire de sommeil trop tardif reste imprécise et est probablement multifactorielle, incluant des facteurs démographiques, comme l'âge et la culture (Gradisar and Crowley 2013), mais aussi des facteurs psychosociaux (Micic, Lovato et al. 2016). Néanmoins, l'incapacité de changer son horaire de sommeil (qui est à la base de la plainte des patients) est associée à des processus physiologiques régulant le cycle sommeil-éveil. Cette idée est entre autres soutenue par le fait qu'un traumatisme crânien modéré peut éliciter un DSPD (Quinto, Gellido et al. 2000, Ayalon, Borodkin et al. 2007). Le fait qu'une altération des tissus neuronaux soit en mesure d'induire le DSPD suggère qu'il existe un substrat neuroanatomique au trouble et qu'il n'est pas que de nature psychosociale. Certains paramètres ont été investigués afin de mieux comprendre le phénomène, notamment la phase circadienne, les variations dans la pression homéostatique au sommeil ainsi que la sensibilité non-visuelle à la lumière.

1.5.1 Phase circadienne

Un décalage des rythmes circadiens serait un facteur crucial menant au développement d'un DSPD (Micic 2016). Un décalage des marqueurs circadiens a été rapporté chez des chronotypes soirs et des patients DSPD (Oren, Turner et al. 1995, Ozaki, Uchiyama et al. 1996, Shibui, Uchiyama et al. 1999, Mongrain, Lavoie et al. 2004, Benloucif, Guico et al. 2005, Saxvig, Wilhelmsen-Langeland et al. 2013). Cela peut avoir plusieurs répercussions majeures sur le coucher et l'éveil. En soirée, un décalage des rythmes serait associé à un maximum de vigilance (zone de sommeil interdit) chevauchant les heures de coucher standard, rendant très difficile de se coucher à une heure adaptée aux exigences matinales (Lavie 1986, Strogatz, Kronauer et al. 1987). Cette caractéristique pourrait expliquer pourquoi les patients souffrant de DSPD se

retrouvent fréquemment en clinique d'insomnie (AASM. 2014). Le système circadien exerce de surcroît une forte influence sur le moment où survient l'augmentation de propension au sommeil (Duffy, Rimmer et al. 2001). Un décalage des rythmes circadiens repousserait donc l'heure de sa survenue, pouvant ainsi contribuer au maintien d'un horaire tardif. Le matin, il est pénible de se réveiller pour ces individus puisque le réveil survient près de la propension circadienne maximale au sommeil (Shibui, Uchiyama et al. 1999). À cela s'ajoutent souvent une durée de sommeil écourtée et une privation de sommeil chronique.

Le traitement du DSPD est complexifié du fait qu'il semble que le facteur responsable du décalage des rythmes soit persistant. Lors d'une modification du cycle lumière-obscurité, comme lors d'un vol transméri dien, il y a ajustement des rythmes circadiens. Or, chez les individus ayant un horaire de sommeil en décalage, il y a souvent rechute en dépit de la modification de cette exposition et de l'heure de sommeil (Alvarez, Dahlitz et al. 1992, Dagan and Eisenstein 1999, Sack, Auckley et al. 2007).

1.5.2 Pression homéostatique au sommeil

L'hypothèse que les personnes ayant un horaire de sommeil tardif ont une accumulation plus lente de la pression homéostatique au sommeil a aussi été investiguée. Cela aurait pour effet de repousser l'heure de coucher, notamment en augmentant la vigilance en soirée. À l'éveil, il a été rapporté que les chronotypes soirs ont une augmentation plus lente de l'activité thêta et de la vigilance subjective que les chronotypes matin (Taillard, Philip et al. 2003). Le corollaire de cette différence entre les groupes est une accumulation plus lente de la pression homéostatique au sommeil. Parallèlement, l'AOL dans le premier épisode de sommeil lent profond est inférieure chez les chronotypes soirs, ce qui pourrait refléter une plus faible accumulation de la pression homéostatique au sommeil (Kerkhof 1991). Il est intéressant de constater que les adolescents pubères, qui ont généralement un horaire de sommeil tardif, ont aussi une diminution de l'AOL comparativement aux prépubères (Campbell, Darchia et al. 2011). Suivant l'idée d'un processus homéostatique ralenti, il a été trouvé que la dissipation de l'AOL durant l'épisode de sommeil était plus lente chez les chronotypes soirs que chez les chronotypes matins (Mongrain, Carrier et al. 2006). Concernant une population clinique, il a été rapporté qu'à la suite d'une privation de sommeil, des patients DSPD montraient un sommeil

moins récupérateur que les sujets contrôles, possiblement en raison d'une moins grande pression homéostatique au sommeil (Uchiyama, Okawa et al. 1999). Ces évidences suggèrent indirectement que le processus homéostatique est ralenti chez les personnes avec un horaire de sommeil tardif, avec une accumulation et une dissimulation plus lente de la pression au sommeil.

1.5.3 Sensibilité non-visuelle à la lumière

Tel qu'explicité précédemment, la lumière est le principal synchroniseur de l'horloge interne et la lumière en soirée produit un délai de la phase circadienne. Une plus grande sensibilité non-visuelle à la lumière en soirée pourrait donc favoriser un délai des rythmes circadiens. Certains résultats dans la littérature vont dans ce sens quoiqu'il n'y ait pas encore de consensus clair.

Une plus grande sensibilité non-visuelle à la lumière, telle que mesurée par la suppression de sécrétion de mélatonine, a été trouvée chez des chronotypes soirs comparativement à des chronotype matin, mais cette observation était fortuite (Rufiange, Dumont et al. 2002). En adaptant des sujets de types matin et de type soir à la lumière pour mesurer la sensibilité à la lumière par électrorétinographie photopique, il a été observé que les types soir, et non les types matin, supprimaient leur sécrétion de mélatonine durant l'exposition lumineuse (Rufiange, Dumont et al. 2002).

Une autre étude a tenté d'établir une relation entre la sensibilité non-visuelle à la lumière mesurée par la suppression de sécrétion de mélatonine et l'heure habituelle de coucher chez des jeunes hommes en santé (Higuchi, Motohashi et al. 2005). Une telle association n'a pas été trouvée, même en excluant les sujets qui n'avaient pas réagi à l'exposition lumineuse. Il a toutefois été observé que les deux sujets qui ne supprimaient pas leur sécrétion de mélatonine en réponse à une exposition lumineuse étaient ceux ayant une heure de coucher plus hâtive. Ces deux participants étaient effectivement les seuls à avoir une heure de coucher avant minuit (22 :38 et 23 :53). Bien qu'il ne soit pas possible de tirer des conclusions à partir de deux sujets, ces résultats concordent avec ce qui a été trouvé par *Rufiange et al.* Parallèlement, il est connu que les individus âgés, qui ont une tendance à la matinalité, sont généralement moins sensibles à la lumière que les jeunes adultes qui sont plus vespéraux (Klerman, Duffy et al. 2001). Ces

faits suggèrent qu'une sensibilité réduite à la lumière est associée à un horaire de sommeil plus précoce. Une seule étude s'est penchée sur la question dans la population souffrant de DSPD. Une plus grande sensibilité non-visuelle à la lumière, telle que mesurée par la suppression de mélatonine, a été trouvée chez treize patients en les comparant à quinze contrôles (Aoki, Ozeki et al. 2001). Quoiqu'une différence ait été trouvée entre les groupes, aucune association n'a pu être établie entre la sensibilité à la lumière et la sévérité du délai des rythmes circadiens telle qu'opérationnalisée par l'acrophase de la mélatonine, l'heure d'endormissement ou l'heure d'éveil. Un biais semble toutefois s'être immiscé dans l'étude. En s'attardant à la méthodologie, il est constaté que les sujets étaient tous gardés en obscurité (< 10 lux) de 21:00 jusqu'à l'exposition à la lumière qui avait lieu 2 h avant le maximum de sécrétion de mélatonine déterminé durant une session antérieure. Étant donné le délai de l'acrophase de la mélatonine chez les patients DSPD, il semble qu'ils aient été gardés en obscurité plus longtemps que les contrôles avant l'exposition lumineuse. Il est maintenant bien établi qu'une exposition réduite à la lumière avant un test de suppression de sécrétion de mélatonine augmente la sensibilité circadienne à la lumière (Jasser, Hanifin et al. 2006). Le fait d'avoir été gardé en obscurité plus longtemps peut conséquemment avoir augmenté la sensibilité à la lumière des patients DSPD. Il est donc impossible de savoir hors de tout doute s'il existe réellement une hypersensibilité à la lumière en soirée dans cette population.

Récemment, une étude conduite chez des adolescents et des jeunes adultes a utilisé une technique différente pour établir une association entre la sensibilité non-visuelle à la lumière bleue et l'heure de coucher : la réponse pupillaire (van der Meijden, Van Someren et al. 2016). Une corrélation positive a été trouvée entre ces variables et ces résultats sont prometteurs, quoique la mesure de sensibilité non-visuelle utilisée ne reflète pas l'ensemble des circuits impliqués dans la régulation circadienne. Tel que rapporté par les auteurs, la limitation principale de l'étude est que la phase des sujets n'a pas été mesurée. Il n'est donc pas possible d'associer la sensibilité à la lumière et le délai des rythmes circadiens. En outre, les mesures de pupillométrie ont été effectuées à différents moments de la journée entre 8:30 et 17:00. Les auteurs rapportent que le fait de mesurer les sujets à différents moments de la journée n'est pas problématique puisque la fidélité test-retest au cours d'une même journée est excellente (α de Cronbach $> 0,90$) (van der Meijden, Te Lindert et al. 2015). Toutefois, la validation de cette

mesure pour la lumière bleue a seulement été faite de 09:00 à 16:30 (van der Meijden, Te Lindert et al. 2015). Il n'est donc pas possible de savoir si la sensibilité est réellement plus grande au moment critique, c'est-à-dire le soir.

Hormis les effets sur la phase, le groupe de Van Someren a suggéré l'investigation des effets différentiels de la lumière sur la vigilance chez les personnes ayant un horaire de sommeil plus tardif (van der Meijden, Van Someren et al. 2016). L'effet stimulant de la lumière sur la vigilance est effectivement un autre effet non-visuel de la lumière. Une plus grande sensibilité aux effets stimulants de la lumière en soirée pourrait contribuer à accroître la vigilance et retarder l'augmentation de la somnolence nécessaire à l'endormissement.

2. Problématique, objectifs et hypothèses

Un horaire de sommeil décalé est associé à une phase circadienne tardive et possiblement à une accumulation plus lente de la pression homéostatique au sommeil. La phase circadienne d'un individu résulte de la synchronisation de la période endogène par des zeitgebers environnementaux, principalement le cycle lumière-obscurité. Certaines évidences suggèrent qu'une réponse altérée au cycle lumière-obscurité, spécifiquement une hypersensibilité à la lumière le soir, pourrait engendrer un délai de la phase circadienne ce qui contribuerait au délai du coucher. Une plus grande sensibilité aux effets stimulants de la lumière pourrait aussi contribuer à garder ces personnes éveillées plus tardivement.

À l'aide d'un protocole ajusté pour l'heure de coucher habituelle des participants, nous comparerons la phase circadienne d'un groupe de sujets ayant un horaire de sommeil trop tardif et d'un groupe contrôle. Nous évaluerons aussi l'évolution de la somnolence des deux groupes en soirée. Les participants seront par la suite exposés à de la lumière bleue. Durant l'exposition lumineuse, leur réponse aux effets stimulants de la lumière bleue et la sensibilité circadienne à la lumière seront évaluées.

Nous posons comme hypothèse qu'une phase plus tardive, telle que mesurée par le DLMO, sera trouvée chez le groupe de sujets présentant un horaire de sommeil décalé. Nous prévoyons aussi que la somnolence augmentera plus lentement durant la soirée dans le groupe de sujets tardifs. Pour mesurer cette différence, la somnolence sera évaluée subjectivement par le questionnaire *Karolinska Sleepiness Scale* (KSS). Une plus grande augmentation de la vigilance est ensuite attendue dans le groupe tardif lorsque les panneaux lumineux seront ouverts. Finalement, il est attendu qu'une plus grande sensibilité circadienne à la lumière sera trouvée chez le groupe de sujets présentant un horaire de sommeil décalé. Cette variable sera opérationnalisée à l'aide de mesures de suppression de sécrétion de mélatonine. Il est aussi anticipé de trouver une association entre la phase circadienne, telle que mesurée par le DLMO et la sensibilité non-visuelle à la lumière. L'intégration des résultats obtenus concernant la phase circadienne, la somnolence et la sensibilité non-visuelle à la lumière permettra de mieux cerner l'étiologie d'un horaire de sommeil en délai.

3. Méthodologie

3.1 Résumé de la méthodologie

3.2 Protocole

3.2.1 Participants

Vingt-huit participants (16 femmes, 12 hommes) âgés de 19 à 28 ans ont été recrutés pour ce projet. Les sujets étaient tous en bonne santé physique et mentale, non-fumeurs, et ne consommaient pas de médication connue comme affectant la sécrétion de mélatonine ou la qualité du sommeil (anti-inflammatoires non stéroïdiens, antihistaminiques, β -bloqueurs, hypnotiques, anxiolytiques) (Arendt, Bojkowski et al. 1985, Murphy, Myers et al. 1996).

Afin de recruter les sujets, des affiches ont été placées dans différentes universités et collèges ainsi que sur le site internet du Centre d'études avancées en médecine du sommeil (CÉAMS). Les sujets présentant une bonne santé physique et mentale qui répondaient aux principaux critères d'inclusion (tel que vérifié par une entrevue téléphonique) ont été invités au laboratoire de chronobiologie pour un dépistage plus approfondi. Le dépistage consistait en une visite au laboratoire durant laquelle le projet est expliqué plus en détail aux volontaires. Les volontaires intéressés ont ensuite pris connaissance du formulaire de consentement approuvé par le comité d'éthique de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal. Une fois le consentement obtenu, les participants ont rempli des questionnaires, dont un questionnaire général (pour obtenir les données démographiques) et le questionnaire de chronotype de matinalité-vespéralité (*Morningness-Eveningness Questionnaire*, MEQ; Horne and Ostberg 1976). Ces informations ont permis de dresser un profil des sujets et de s'assurer qu'ils répondaient aux critères d'inclusion et qu'ils ne présentaient pas de critères d'exclusion. Des agendas quotidiens ont ensuite été remis, et il a été demandé aux participants de les remplir pendant les sept jours subséquents afin de dresser un profil plus juste de leur cycle éveil-sommeil. Une fois les agendas complétés et passés en revue pour confirmer les critères d'inclusion, les participants éligibles ont été examinés par une optométriste. Cette précaution a été prise puisque la réception et le

traitement de l'information par un œil présentant une anomalie ne seraient pas comparables à ceux d'un œil sain (Jean-Louis, Zizi et al. 2008). Les mesures prises durant ledit examen (en plus de l'examen de base) étaient les suivantes : mesures de réfraction, perception des couleurs, pression intraoculaire et examen de la pupille en mydriase induite.

Deux groupes ont été constitués. Le premier groupe, le groupe tardif (n=14), était formé de personnes ayant un horaire de sommeil tardif (heure de coucher après minuit, tel que révélé par les 7 jours d'agendas de sommeil de dépistage) et rapportant des difficultés d'adaptation, tel que vérifié par une question ajoutée au questionnaire de chronotype de matinalité-vespéralité (Horne and Ostberg 1976). Le second groupe, le groupe contrôle (n=14), a été établi en fonction du premier afin d'apparier les sujets selon le sexe et l'âge. Les sujets de ce groupe devaient avoir une heure de coucher habituelle avant minuit et considérer que leur horaire de sommeil était adapté à leurs obligations. Les deux groupes ont suivi le même protocole.

3.2.2 Protocole expérimental

Le protocole comportait deux séances au laboratoire séparées par une semaine de mesures ambulatoires.

La première séance au laboratoire des sujets (Jour 1) s'est déroulée comme suit. Une heure cible de coucher (HC) a été déterminée et fixée avec le sujet en fonction des agendas du sommeil qu'il avait complétés. Il a été expliqué que cette heure cible devait être respectée avec un intervalle de ± 1 heure durant toute la semaine suivante. Le respect de l'heure de coucher cible a été vérifié par des agendas du sommeil complétés par le sujet ainsi que par des mesures d'actigraphie. Le non-respect de l'heure de coucher menait à une exclusion du protocole (ce qui a été le cas d'un sujet tardif). L'heure de lever était libre.

Deux appareils servant à prendre les mesures ambulatoires ont ensuite été remis aux sujets. Le premier, l'Actiwatch-2 (Actiwatch-2, Philips-Respironics, Andover, MA, É.-U.) servait à prendre des mesures d'activité chaque minute 24h sur 24, et donc à s'assurer du respect de HC et à mesurer le cycle éveil-sommeil. Cet appareil a été porté au poignet non dominant. Le second est le photomètre ambulateur Actiwatch-Spectrum. Cet appareil mesure la lumière des différents spectres et est habituellement porté au poignet. Il a cependant été porté en

pendentif ou en broche afin d'avoir une exposition plus représentative de la lumière arrivant dans l'œil des sujets. Pendant la nuit, cet appareil était déposé sur la table de chevet. Durant les 8 jours de l'étude, les sujets ont dû porter ces appareils et compléter des agendas du sommeil.

La seconde séance au laboratoire avait lieu le huitième soir de l'étude. Tous les événements de la séance étaient adaptés en fonction de l'HC des participants. L'admission au laboratoire était 5h avant HC et le départ était 2,5h après HC. Durant les six premières heures de l'étude (jusqu'à HC+1h), les sujets étaient installés dans un fauteuil en position semi-allongée (pour minimiser les variations de sécrétion de mélatonine induite par un changement de position). La luminosité était contrôlée à < 5 lux (à l'aide d'un photomètre de recherche). Des activités paisibles, notamment la lecture, étaient permises. L'utilisation d'appareils émettant de la lumière (cellulaire, télévision, etc.) était interdite. À HC+1, les sujets étaient exposés à de la lumière bleue durant 1,5 h. Toutes les 30 minutes, des échantillons de salive ont été collectés pour doser la mélatonine salivaire et la vigilance subjective était mesurée. Cinq minutes avant la récolte de chaque échantillon, les sujets ont dû se rincer la bouche 3 fois avec de l'eau.

3.3 Mesures

3.3.1 Phase circadienne

La phase circadienne a été évaluée par le dim light melatonin onset (DLMO). Les échantillons de salive étaient récoltés à l'aide de Salivettes (Sarstedt Inc, Montreal, Qc, Canada) puis étaient centrifugés immédiatement avant d'être congelés à -20°C . La concentration de mélatonine dans les échantillons (pg/mL) a subséquentement été déterminée par dosage ELISA à l'aide d'une trousse commerciale (Buhlmann Direct Salvia Melatonin ELISA, distribuée par ALPCO Diagnostics, Windham, NH). La mesure de mélatonine par la salive a été validée chez les patients souffrant de DSPD F(Nagtegaal, Peeters et al. 1998). La limite de détection rapportée est de 1 pg/mL à 25 pg/mL. Tous les échantillons ont été analysés dans le même lot. La variabilité intra-essai était de 10.9% alors que la variabilité inter-essai était de 12.8% à une concentration de 10 pg/mL.

Le DLMO a été déterminé grâce à une interpolation afin de connaître l'heure à laquelle la concentration salivaire de mélatonine dépassait le seuil le plus élevé entre (1) 3 pg/mL ou (2)

moyenne plus deux écarts-types des trois premiers échantillons. Ce dernier critère a été utilisé chez 14 sujets (6 adaptés, 8 tardifs), chez qui la sécrétion de mélatonine en début de soirée était élevée et pour qui ce critère offrait des valeurs de DLMO similaires à celles estimées visuellement en analysant les courbes de sécrétion de mélatonine.

3.3.2 Augmentation de la vigilance subjective en soirée

La vigilance subjective était mesurée toutes les trente minutes à l'aide du Karolinska Sleepiness Scale (KSS;(Akerstedt and Gillberg 1990). Dès 4,5h avant leur HC, les sujets notaient leur somnolence sur une échelle allant de 1 (extrêmement alerte et éveillé(e)) à 9 (extrêmement somnolent(e), combat le sommeil, difficulté à rester éveillé(e)). Le KSS peut être trouvé en annexe. Cette échelle subjective corrèle fortement avec la vigilance physiologique mesurée par l'EEG (Kaida, Takahashi et al. 2006).

3.3.3 Sensibilité aux effets stimulants de la lumière

Les scores obtenus au KSS immédiatement avant l'ouverture des panneaux lumineux et 30, 60 et 90 minutes après le début de l'exposition lumineuse ont été utilisés pour évaluer les effets stimulants de la lumière bleue sur la vigilance subjective des participants.

3.3.4 Sensibilité circadienne à la lumière bleue

La sensibilité non-visuelle à la lumière a été estimée en calculant le pourcentage de suppression de mélatonine durant l'exposition à la lumière polychromatique bleue. Les sujets étaient assis dans une position standardisée, durant 90 minutes, devant trois panneaux lumineux (Medic-Light Inc, Hopatcong, NJ, É.-U.). Les panneaux couvraient l'ensemble du champ visuel des sujets. La lumière bleue polychromatique a été obtenue en grâce à un filtre inséré (Tahitian Blue, Supergel #369, Rosco Laboratories, Stamford, CT, USA). Ces filtres ont une transmission maximale à 460 nm. L'illuminance photométrique était de 500 lux (± 10 lux). L'intensité lumineuse au regard était vérifiée régulièrement à l'aide d'un photomètre de recherche. L'intensité a été choisie afin de supprimer la sécrétion de mélatonine sans néanmoins saturer la réponse (Zeitzer, Dijk et al. 2000, Ruffange, Beaulieu et al. 2007) (McIntyre, Norman et al. 1989).

Afin de calculer la suppression de mélatonine, l'échantillon obtenu tout juste avant l'ouverture des panneaux a servi de mesure de référence et a été comparé aux échantillons récoltés 30, 60 et 90 minutes après le début de l'exposition à la lumière bleue (Aoki, Ozeki et al. 2001) :

$$\frac{\text{Concentration pré_exposition} - \text{Concentration post_exposition}}{\text{Concentration pré_exposition}}$$

3.4 Analyse des données

Les moyennes des groupes ont été comparées en utilisant un test T de Student. Les scores au KSS avant le début de l'exposition à la lumière ainsi que les changements de scores au KSS à partir de l'exposition à la lumière ont été comparés entre les groupes en utilisant des analyses de variance à deux critères de classification (*two-way analyses of variance* ANOVA), avec la correction de Huynh-Feldt appliquée pour les mesures répétées. Des corrélations entre le DLMO et l'HC ont été calculées suivant le modèle de Pearson. Comme les données de suppression de mélatonine n'étaient pas normalement distribuées, des analyses non-paramétriques ont été utilisées : le test de Mann-Whitney pour la comparaison des groupes, l'analyse de variance de Friedman pour comparer la suppression de sécrétion de mélatonine à 30, 60 et 90 minutes ainsi que le modèle de Spearman pour établir des corrélations. Le seuil de significativité établi était de $p < 0,05$.

4. Article

Circadian phase, dynamics of subjective sleepiness and sensitivity to blue light in young adults complaining of a delayed sleep schedule

Christophe MODERIE^{a,b}, Solenne VAN DER MAREN^{a,c} and Marie DUMONT^{a,b}

^aCenter for Advanced Research in Sleep Medicine, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Montreal, Canada

^bDepartment of Psychiatry, Université de Montréal, Montreal, Canada

^cDepartment of Psychology, Université de Montréal, Montreal, Canada

Article soumis pour publication dans le Journal *Sleep Medicine* le 7 décembre 2016

Article accepté pour publication dans le le Journal *Sleep Medicine* le 3 mars 2017

Abstract

Objective: To assess factors that might contribute to a delayed sleep schedule in young adults with sub-clinical features of delayed sleep phase disorder.

Methods: Two groups of 14 young adults (8 women) were compared: one group complaining of a delayed sleep schedule and one group with an earlier bedtime and no complaint. For one week, each subject maintained a target bedtime reflecting their habitual sleep schedule. Subjects were then admitted to the laboratory for the assessment of the circadian phase (dim light melatonin onset), subjective sleepiness, and non-visual light sensitivity. All measures were timed relative to each participant's target bedtime. Non-visual light sensitivity was evaluated using subjective sleepiness and salivary melatonin during 1.5-h exposure to blue light, starting 1 hour after target bedtime.

Results: Compared to adapted subjects, delayed subjects had a later circadian phase and a slower increase of subjective sleepiness in the late evening. There was no group difference in non-visual sensitivity to blue light, but we found a positive correlation between melatonin suppression and circadian phase within the delayed group.

Conclusions: Our results suggest that a late circadian phase, a slow build-up of sleep need, and an increased circadian sensitivity to blue light contribute to the complaint of a delayed sleep schedule. These findings provide targets for strategies aiming to decrease sleep delay severity and its negative consequences on daytime functioning and health.

Keywords: Blue light; Chronotype; Delayed sleep phase disorder; Dim light melatonin onset; Light sensitivity; Melatonin suppression.

Introduction

Late bedtimes and wake times are found in a broad spectrum of individuals ranging from evening chronotypes who prefer to sleep late to patients who have severe limitations due to their delayed sleep schedule and receive a diagnosis of delayed sleep phase disorder (DSPD). Between these extremes, there are individuals who have a delayed sleep schedule and who complain of having difficulty in adapting their sleep schedule to social requirements. Late sleepers seem therefore to form a continuum of increasing complaint severity [1, 2] and may all share similar characteristics contributing to the presence and maintenance of a delayed sleep schedule.

Prevalence of DSPD has been estimated ~3–7% in adolescents and young adults, but the number of young adults complaining of a difficulty in advancing bedtime to meet school and work schedules is probably much higher [3]. A delayed sleep pattern has been associated not only with sleep-onset insomnia and daytime sleepiness [4], but also with poor school performance [5, 6] and both somatic and psychiatric disorders [7-9]. It is therefore of prime importance to identify targets for prevention and treatment of an excessively late sleep schedule. A complaint of the inability to advance bedtime to accommodate social obligations is the main clinical criterion for DSPD diagnosis [10]. Therefore, the study of a sub-clinical population having such a complaint may help to gain a better understanding of the factors contributing to the maintenance of a late sleep schedule in spite of negative consequences.

The cause of the difficulty to advance the sleep schedule to adapt to one's obligations is still unknown [11], but may involve both circadian and homeostatic processes of sleepwake regulation [12,13]. A delay of the endogenous circadian phase is believed to be a main factor leading to late chronotypes and DSPD [3, 14]. Indeed, the endogenous phase of the main circadian pacemaker, as estimated with temperature and melatonin secretion rhythms, is usually delayed both in evening chronotypes and in DSPD patients [15-18]. As a consequence, the circadian increase in the evening sleep propensity is also delayed [19]. Because the increase in

circadian sleep propensity is preceded by a strong increase in the circadian drive for waking [20, 21], an attempt to fall asleep at an earlier time usually results in sleep-onset insomnia [22].

Individual differences in the homeostatic process of sleep-wake regulation could also be involved in a delayed sleep schedule. A slow increase of homeostatic sleep drive produces a lower level of sleep propensity after a given duration of time awake, which could delay bedtime. Such a slower increase of sleep pressure has been reported in evening compared to morning chronotypes, as shown by a slower increase of subjective and objective sleepiness [23-25]. Altered homeostatic regulation has also been reported in DSPD patients [26-28]. The hypothesis of a slower increase of sleep pressure posits that sleep need will be lower in late sleepers than in early sleepers after the same duration of time awake, when compared relative to their habitual bedtime.

Hypersensitivity to evening light is another factor that could contribute to a persistent tendency to delay bedtime. In addition to being essential to vision, light also has non-visual effects, especially on alertness levels and circadian phase. These effects largely depend on melanopsin-containing retinal ganglion cells that show maximal sensitivity to short wavelengths (~460-480 nm), in the blue region of the light spectrum [29-32]. Knowing that electronic screens are often rich in blue light [33, 34] and knowing the high prevalence of the use of light-emitting devices before bedtime, especially in young adults [35], hypersensitivity to blue light could contribute to decreasing evening sleepiness and to delay bedtime.

Light is also the main environmental cue used by the circadian pacemaker to adjust to the 24-h day-night cycle [36]. Exposure to light in the evening produces a phase delay whereas exposure in the morning produces a phase advance. In a recent study, exposure to blue light in the evening has been associated with a late circadian phase [37]. Hypersensitivity to evening light, especially in the blue spectrum, could therefore contribute to delaying circadian phase and to a persistent tendency to delay bedtime. Some indications supporting such a hypersensitivity to light have been reported both in evening chronotypes [38, 39] and in DSPD patients [40].

The aim of the present study was to examine four possible factors that may contribute to the complaint of a difficulty to advance bedtime in order to adapt to work/school obligations in young adults: 1) a delayed circadian phase, 2) a slower increase of subjective sleepiness before

habitual bedtime, 3) an increased sensitivity to alerting effects of blue light exposure, and 4) an increased circadian sensitivity to blue light. We compared these possible factors between two groups of healthy young adults, one group having the main symptom of DSPD, ie, a late sleep schedule causing them a problem to meet their obligations, and one control group having an earlier sleep schedule and no complaint.

Methods

Participants

Two groups of 14 healthy young adults (eight women, six men) aged 19 to 28 years old were recruited through advertisements posted on our website, in research centres and at universities. Subjects of the delayed group all complained of having difficulty to adjust their sleep schedule to conform to their work/school schedule. The presence of the complaint was assessed during the screening telephone interview and by a question modeled on the Seasonal Pattern Assessment Questionnaire [41, 42]. That question was added at the end of the Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ)[43] filled-out during the laboratory screening phase: “If you consider yourself to be an “evening” type, does your habitual sleep schedule cause you problems for work or school? If yes, is this problem ‘mild’, ‘moderate’, ‘marked’, ‘severe’, or ‘disabling.’ Most delayed subjects noted their problems as ‘mild’ (n=8) or ‘moderate’ (n=5), and one as ‘marked’. All delayed subjects also reported a habitual bedtime later than midnight. Subjects selected for the control group had no complaint concerning their sleep timing and had a habitual bedtime before midnight. In both groups, habitual bedtime was confirmed by screening questionnaires and a one-week sleep diary.

Volunteers reporting medical, psychiatric or sleep disorders other than difficulty to fall asleep or delayed sleep schedule were excluded. None had a score higher than seven on the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) [44] and none used medication known to affect sleep (eg, hypnotics, anxiolytics, antidepressants, neuroleptics, stimulants), melatonin secretion (beta-blockers, nonsteroidal anti-inflammatory drugs) or light sensitivity (some antibiotics). Eleven women (six delayed, five control) were using hormonal contraception. Other exclusion criteria

were night work or travel across more than two time zones in the past month, and excessive consumption of alcohol (> 15 drinks/week) or caffeine (> 3 caffeine-containing beverages/day). All participants were non-smokers. No participant had impaired colour vision or retinopathy, as verified by an optometrist. The experimental protocol was approved by the hospital ethics committee. All subjects signed the approved consent form and received a financial compensation for their participation.

Study Protocol

Each study lasted eight consecutive days. It started with a week of ambulatory measures that included a sleep diary and continuous wrist actigraphy (Actiwatch-2, PhilipsRespironics, Andover, MA, USA). During that week, subjects had to maintain their target bedtime (TB) (\pm 1h). TB was individually determined according to the averaged bedtime reported in the screening one-week sleep diary and confirmed after discussion with the subject to make sure that it was representative of his/her current sleep schedule. Wake time was not restricted. Compliance was verified with 24-h wrist actigraphy. On the eighth day, subjects were admitted to the chronobiology laboratory for the assessment of subjective sleepiness, circadian phase and non-visual light sensitivity. All events and tests were timed relative to each participant's TB throughout the laboratory session. The laboratory protocol started 5 h before TB and ended 2.5 h after TB. Participants were kept in dim light (<10 lux) for the first 6 h. Calm activities such as reading and playing social games were allowed whereas use of any light-emitting devices was prohibited (TV, computers, cellphones, etc.). Blue-light exposure started 1 h after TB and lasted for 90 minutes. For the entire laboratory stay, assessment of subjective sleepiness and collection of saliva samples occurred every 30 minutes.

Measures

Circadian phase

Circadian phase was estimated with the salivary dim light melatonin onset (DLMO). Saliva samples were collected using Salivettes (Sarstedt Inc, Montreal, Qc, Canada),

immediately centrifuged, and kept frozen at -20°C until the assay. Salivary melatonin concentration was determined in duplicate using ELISA assays (Bühlmann Direct Saliva Melatonin ELISA, distributed by ALPCO Diagnostics, Windham, NH, USA). All samples were analyzed within the same lot. Intra-assay variation was 10.9%. Inter-assay variation was 12.8% at a concentration of 10 pg/mL.

The highest of two criteria was used to determine the DLMO threshold: 3 pg/mL or the mean plus two standard deviations (SD) of the first three samples [45]. The latter criterion was used in 14 subjects (eight delayed, six control) who had a melatonin concentration higher than 3 pg/mL in their first samples. In most of these subjects, the threshold was still below 5 pg/mL and produced only a small delay of the estimated DLMO (13 min on average). In one control and one delayed subjects, thresholds were 11.69 and 7.40 pg/mL, respectively. They led to DLMO ~1.5h later than with the 3 pg/mL threshold, closer to the visual estimate. All thresholds selected for the beginning of melatonin secretion were within 15 minutes of those estimated visually from the melatonin concentration curves. DLMO was found by interpolation and defined as the clock time at which salivary melatonin concentration rose above the threshold.

Increase of evening subjective sleepiness

Subjective sleepiness was assessed every 30 minutes throughout the laboratory stay with a French version of the Karolinska Sleepiness Scale (KSS) [46]. Starting 4.5 h before TB, subjects ranked their sleepiness on the scale going from one (extremely alert) to nine (very sleepy, great effort to stay awake, fighting sleep).

Alerting effects of blue light on subjective alertness

KSS scores obtained 0, 30, 60 and 90 minutes after the beginning of blue light exposure were used to evaluate the effect of blue light exposure on subjective alertness in the two groups of subjects.

Circadian sensitivity to blue light

Circadian sensitivity to light can be estimated by the suppressing effect of light exposure on melatonin secretion [47, 48]. As melatonin secretion is suppressed by light exposure in a dose-response manner [47, 49], a larger suppression of melatonin secretion in response to a standardized light stimulus indicates a greater circadian sensitivity to light. Percentage of suppression of melatonin secretion was measured during a 90-minute exposure to polychromatic blue light, starting 1 h after TB. Subjects were seated in a standardized position in front of three 2' x 2' fluorescent white light panels (Medic-Light Inc, Hopatcong, NJ, USA) covering the entire visual field. Polychromatic blue light was obtained by inserting blue filters into each light panel (Tahitian Blue, Supergel #369, Rosco Laboratories, Stamford, CT, USA). These filters have maximal transmittance at 460 nm. Photometric illuminance was 500 lux (± 10 lux), verified at frequent intervals and adjusted if necessary. This intensity was chosen to be effective in suppressing melatonin without saturating the response [47, 48]. A research assistant ensured that the subjects kept looking at the panels with eyes open during light exposure.

Melatonin suppression was defined as the percentage of salivary melatonin concentration 30, 60 and 90 minutes after the beginning of light exposure, as compared to the concentration immediately before exposure [40, 50]:

$$\frac{\text{Concentration pre_exposure} - \text{Concentration post_exposure}}{\text{Concentration pre_exposure}}$$

The ELISA assay was very sensitive. The maximal value on the calibration curve was 25 pg/mL. When concentrations exceeded 25 pg/mL, they had to be set at 25 pg/mL. This ceiling effect was solved by a 4x-dilution of the samples, but affected some samples of the first five control and three delayed subjects. One delayed subject had to be excluded from melatonin suppression analyses because melatonin concentration did not decrease below 25 pg/mL in all samples collected during blue light exposure.

Statistical analysis

Group means were compared using Student's t test. KSS scores were compared using two-way analyses of variance (ANOVA). Huynh-Feldt correction was applied to repeated measures but original degrees of freedom are reported. Correlations between DLMO and TB were computed with Pearson's test. Melatonin suppression data were not normally distributed and were analyzed using non-parametric tests: the Mann-Whitney test for group comparisons, the Friedman analysis of variance to compare melatonin suppression at 30, 60 and 90 minutes, and the Spearman's rank coefficient for correlations. Statistical significance was set at $p < 0.05$. Statistical calculations were carried out using SPSS Statistics for Windows (Version 22.0. Armonk, NY, USA). Data are expressed as mean \pm SD unless specified otherwise

Results

Characteristics of participants

The two groups of 14 subjects were similar for gender distribution, age and body mass index (Table 1). Subjects were all college or university students, except one control subject who was working with a fixed schedule starting at 08:30 h. Table 1 also describes the sleep schedule of the subjects during the 8 days of ambulatory recording. As per selection criteria, bedtime was significantly different between the two groups, about two hours later in the delayed group. Mean wake time was also later in the delayed subjects. Delayed subjects had an averaged sleep duration significantly shorter than the control subjects. There was no significant group difference for the number of days when the subjects had to wake up to meet an obligation during the week of ambulatory recording: 4.9 ± 2.2 days for the control group and 4.4 ± 1.4 days for the delayed group ($p = 0.12$). Participants were studied all year round; on average, photoperiod duration on the day of laboratory admission (dawn-dusk difference according to <http://www.nrecnrc.gc.ca/eng/services/sunrise>) was similar in the two groups (control: 13.7 ± 2.5 h, delayed: 12.4 ± 2.9 h; $p = 0.22$).

Tableau II. Comparisons between the two groups of participants (mean \pm SD, range)

	Adapted subjects (8 women, 6 men)	Delayed subjects (8 women, 6 men)	p
Age (y)	22.1 \pm 2.5 [20 – 28]	21.3 \pm 1.2 [19 – 24]	0.30
Body mass index	22.9 \pm 2.5 [18.7 – 26.8]	22.4 \pm 3.0 [19.6 – 28.0]	0.61
MEQ score	54.1 \pm 4.8 [47 – 65]	38.6 \pm 9.2 [25 – 50]	< 0.001
PSQI score	3.1 \pm 2.3 [0 – 7]	4.7 \pm 1.7 [0 – 7]	0.053
Target bedtime (h:min)	23:15 \pm 0:14 [23:00 – 23:45]	01:36 \pm 1:14 [00:30 – 04:00]	N/A
Mean bedtime previous week (h:min)	23:35 \pm 0:28 [22:49 – 00:20]	01:44 \pm 1:15 [00:16 – 04:20]	N/A

Mean wake time previous week (h:min)	08:16 ± 0:54 [06:38 – 09:30]	09:33 ± 1:14 [07:35 – 11:38]	< 0.01
Mean sleep duration previous week (h)	8.6 ± 0.7 [7.5 – 9.9]	7.8 ± 0.5 [7.3 – 8.8]	0.001
Duration of time awake prior to first laboratory measure (h)	9.3 ± 1.6 [7.3 – 11.8]	8.4 ± 1.6 [5.6 – 11.8]	0.14
DLMO (h:min)	21:13 ± 1:00 [19:37 – 22:54]	23:03 ± 1:27 [21:03 – 02:00]	0.001
Interval DLMO – TB (h)	2.0 ± 0.9 [0.3 – 3.4]	2.5 ± 1.0 [0.5 – 4.3]	0.19
Interval DLMO – wake time (h)	11.0 ± 0.6 [10.2 – 12.3]	10.5 ± 1.2 [7.6 – 12.3]	0.14
Interval DLMO – midsleep (h)	6.6 ± 0.7 [5.6 – 7.8]	6.5 ± 1.0 [4.1 – 8.2]	0.88

MEQ: Morningness-Eveningness Questionnaire. PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index. DLMO: Dim light melatonin onset. N/A: not applicable (inclusion criteria).

Circadian phase

DLMO was almost 2 h later in delayed than in control subjects (Table 1). As illustrated in Figure 1, DLMO was positively correlated with TB ($r = 0.80$, $p < 0.001$). The correlation was also strong within the delayed group ($r = 0.75$, $p < 0.01$). However, as TB was very similar for all control subjects (23:00 to 23:45h), the correlation was not statistically significant within the control group ($r = 0.42$, $p = 0.14$). There was no significant difference between the two groups of subjects for the intervals between DLMO and sleep onset, sleep offset or midsleep (Table 1)

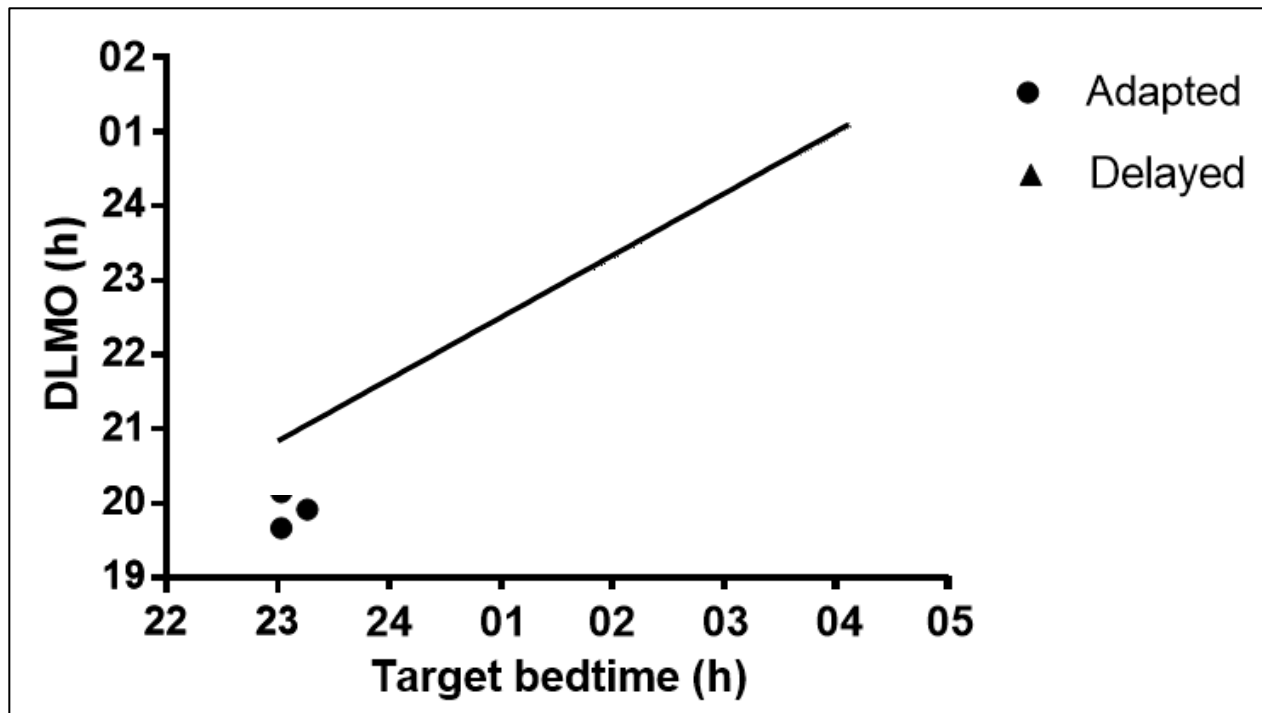


Figure 2. Correlation between circadian phase (DLMO) and target bedtime (TB). As per selection criteria, all adapted subjects had a TB before midnight and all delayed subjects had a TB after midnight.

Evening increase of subjective sleepiness

KSS scores were collected in dim light from 4.5 h before TB until 1 h after TB. The ANOVA showed a significant group-by-time interaction ($F_{11,286} = 4.51$, $p = 0.001$) due to a smaller increase of subjective sleepiness in delayed than in control subjects (Figure 2). Simple-

effect analysis showed significant differences at TB ($p=0.04$), and 30 min ($p < 0.01$) and 60 min ($p = 0.02$) after TB. There was no significant difference between the two groups for the duration of time awake before the first KSS assessment (Table 1). When all 28 subjects were considered, there was a trend for a negative association between KSS score at TB and TB ($r= -0.34$, $p= 0.07$), showing that lower subjective sleepiness at bedtime tended to be associated with a later habitual bedtime. No such trend was found when the control group ($r= -0.29$, $p= 0.30$) and the delayed group ($r= -0.44$, $p= 0.12$) were considered separately.

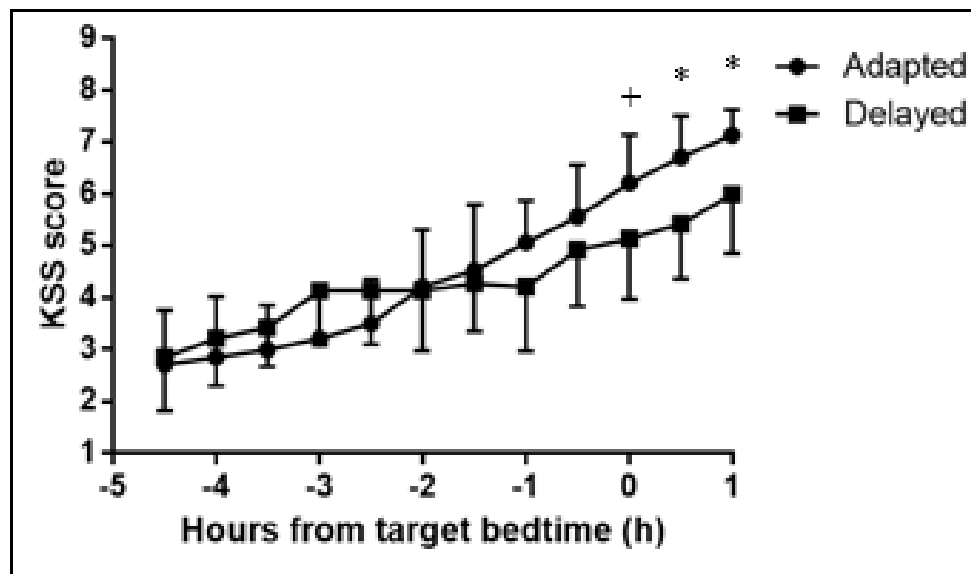


Figure 3. Scores (mean and SEM) on the Karolinska Sleepiness Scale (KSS) for the two groups of subjects, prior to blue light exposure. Scores are expressed in relation to target bedtime (TB). * $p < 0.05$; + $p = 0.06$.

Sensitivity to alerting effects of blue light

KSS scores collected 0, 30, 60 and 90 minutes after the beginning of blue light exposure are presented in Table 2. The 2x4 ANOVA showed no group or time effects ($p > 0.40$ for both) and no significant group-by-time interaction ($p = 0.09$). When considered separately, control subjects showed a significant decrease of sleepiness over the 90 minutes of exposure ($p < 0.05$), whereas sleepiness levels remained about the same in the delayed group ($p = 0.71$).

Tableau III. KSS scores (mean \pm SD) during blue light exposure

Duration of blue light exposure	Adapted subjects (n=14)	Delayed subjects (n=14)
0 minute	7.1 \pm 0.7	6.0 \pm 1.5
30 minutes	6.7 \pm 1.3	6.2 \pm 1.1
60 minutes	6.4 \pm 1.5	6.4 \pm 1.5
90 minutes	6.0 \pm 1.8	6.3 \pm 1.4

Circadian sensitivity to blue light

Variability in melatonin suppression data was very high. Three subjects had melatonin suppression values with a z-score ≥ 3.29 (2 delayed, 1 control); these subjects were considered outliers and excluded from subsequent analyses [51]. Melatonin suppression increased significantly in the two groups during light exposure ($p < 0.01$), but there was no group difference for melatonin suppression after 30, 60 or 90 minutes of blue light exposure (Table 3).

Tableau IV. Melatonin suppression (%) after 30, 60 and 90 minutes of blue light exposure

Duration of blue light exposure	Adapted (n=13)	Delayed (n=11)	p
30 minutes	24.2 \pm 37.4	25.2 \pm 32.7	0.65
60 minutes	34.6 \pm 31.0	40.0 \pm 37.1	0.69
90 minutes	50.0 \pm 28.6	61.0 \pm 23.7	0.19

There was no correlation between TB and melatonin suppression at any of the three time points, when computed on all 24 subjects or within each group separately ($r_s < 0.26$, $p > 0.23$ for all analyses). Likewise, no significant correlation was found between DLMO and melatonin suppression when computed on all participants or within the adapted group ($r_s < 0.23$, $p > 0.28$ for all analyses). However, when computed within the delayed group, correlations between DLMO and melatonin suppression were significant after 60 minutes ($r_s = 0.67$, $p = 0.02$) and approached significance after 30 minutes ($r_s = 0.59$, $p = 0.06$) and 90 minutes ($r_s = 0.58$, $p = 0.06$) of blue-light exposure (Figure 3)

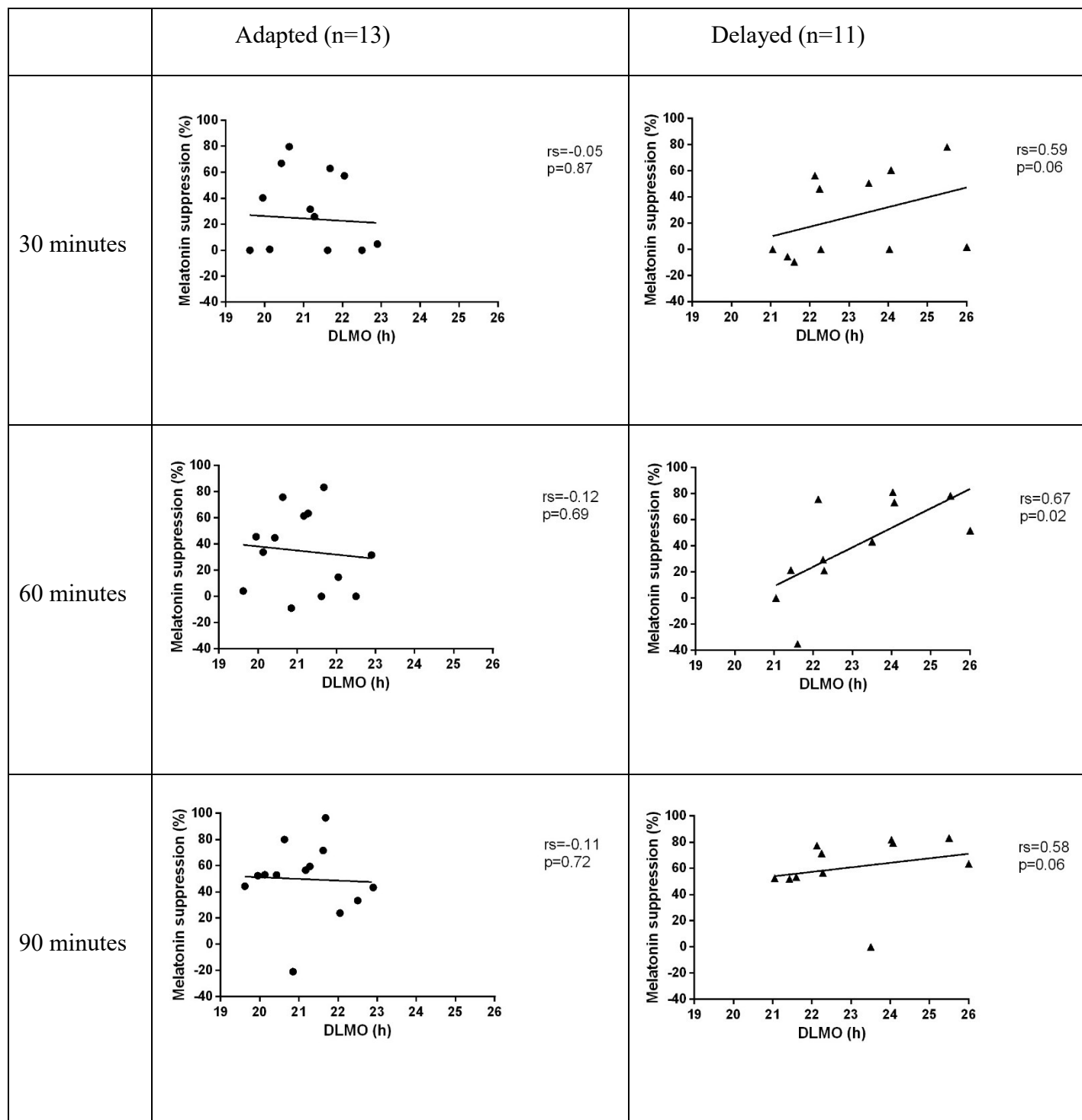


Figure 4. Spearman correlations between melatonin suppression and DLMO in each group of subjects after 30, 60 or 90 minutes of exposure to blue light. Regression lines are shown for illustrative purposes. One adapted subject is not represented in the 30 minutes graph (melatonin suppression = -55.0), but was included in the analysis.

Discussion

We investigated four factors that may contribute to a delayed sleep schedule in a subclinical population of late sleepers having a complaint concerning their sleep schedule. We found that compared to individuals having an earlier sleep schedule and no complaint, delayed subjects with a complaint had a later circadian phase and a slower increase of subjective sleepiness in the evening. There was no group difference in alerting or circadian response to blue light, but we found a positive correlation between melatonin suppression and circadian phase within the delayed group after 60 minutes of exposure to blue light.

Delayed circadian phase

As expected, circadian phase, as estimated with the DLMO, was later in the group of subjects complaining of a delayed sleep schedule compared to the control group. Moreover, DLMO showed a strong and positive association with participants' habitual bedtime. Although causality cannot be determined from this association, our results are congruent with the hypothesis that a delayed circadian phase is an important factor involved in the difficulty in advancing bedtime [10, 15-17, 26]. Nonetheless, some delayed and control subjects had similar DLMOs in spite of having different bedtimes (Fig. 1), an overlap previously observed between DSPD patients and controls [52], and between morning and evening chronotypes [15]. This overlap shows that a circadian phase delay cannot fully explain a delayed sleep schedule in all individuals.

Slower increase of subjective sleepiness in the evening

As hypothesized, the increase of subjective sleepiness was slower in delayed than in control subjects. A similar difference in the increase of subjective sleepiness in relation to habitual wake time has been recently reported between extreme morning and evening chronotypes [23]. Obviously, it was expected that delayed subjects would experience an increase in sleepiness at a later clock time compared to control subjects. However our results show lower sleepiness levels in the delayed subjects even when the groups were compared

around their habitual bedtime. Furthermore, lower levels of sleepiness at TB in the delayed subjects cannot be attributed to a shorter interval between DLMO and TB, as this interval was not different between the two groups (Table 1). Duration of time awake on the day of the experiment was not significantly different between the two groups and delayed subjects were less sleepy around bedtime in spite of a shorter sleep duration during the previous week (Table 1). Therefore, this slower increase of subjective sleepiness, observed in a protocol adjusted to habitual bedtime, may suggest a slower accumulation of homeostatic sleep pressure in delayed subjects. In support of this hypothesis, indirect observations have been reported suggesting a slower dynamics of homeostatic accumulation and dissipation of sleep pressure in DSPD patients compared to controls [3], and a slower increase in EEG slow wave activity, a marker of homeostatic sleep pressure, was found in evening compared to morning chronotypes [12, 25]. Delayed subjects may thus feel the need to sleep only after a longer time awake, which would contribute to delaying bedtime even when they have to wake up early the next morning.

Alerting effects of blue light on subjective alertness

An alerting effect of blue light was observed only in the control group. One reason could be that the control subjects were significantly sleepier at the beginning of light exposure, hour after their TB (Fig. 2). Alerting effects of light are more pronounced in individuals having increased homeostatic sleep pressure [53]. It is also possible that blue light exposure prevented an increase in sleepiness that would have normally occurred at that time in the delayed group. With our study design, it is impossible to know how much sleepiness would have increased had the subjects been left in dim light during that period of time. Therefore, the possibility remains that blue light slowed down the increase of sleepiness and thus had some alerting effect in the delayed subjects.

Circadian sensitivity to blue light

Percentages of melatonin suppression during exposure to blue light were similar in the two groups at all time points, showing that circadian sensitivity to blue light was not increased in subjects complaining of a delayed sleep schedule compared to control subjects. Only one previous study investigated light sensitivity in DSPD and reported larger melatonin suppression in DSPD patients compared to healthy controls [40]. However, in the protocol used in that study,

all subjects slept under dim light (< 10 lux) at the same clock time and were awakened and exposed to bright light 2 h before their previously determined melatonin peak. Since DSPD patients had a later melatonin peak time compared to controls, they were awakened later and thus exposed to dim light for a longer time before bright light exposure. Decreased light exposure before a test of melatonin suppression increases light sensitivity [54] and therefore may have increased melatonin suppression in the DSPD patients evaluated in that study. In the present study, all procedures, including exposure to dim light, were timed in relation to TB. All subjects were therefore exposed to dim light for the same duration before the test of melatonin suppression. Since there was no significant group difference for the interval DLMO-TB (Table 1), it also means that the two groups were tested at a similar circadian phase.

When melatonin suppression was considered in relation to DLMO, we found a significant correlation after 60 minutes of blue light exposure, and a trend in the same direction after 30 and 90 minutes of blue light exposure (Fig. 3). This association showed that larger melatonin suppression was associated with a later DLMO within the group of subjects complaining of a delayed sleep schedule. The lack of significance at 30 minutes may be due to a floor effect, as more than half of the subjects showed no suppression of melatonin at that time. Conversely, after 90 minutes of light exposure, all but one subject showed more than 50% suppression. With the light stimulus used in the present protocol, 60 minutes of exposure seemed therefore to better discriminate subjects having higher or lower non-visual sensitivity to light. By contrast, DLMO and melatonin suppression showed no association within the group of control subjects. This new information suggests that an enhanced sensitivity to evening light may contribute to the severity of the circadian phase delay in individuals with a delayed sleep schedule. The correlation does not, however, indicate the direction of a possible causality. Increased sensitivity to light can be genetically determined, leading to increased risk of delaying circadian phase and sleep schedule [38, 55]. On the other hand, a delayed circadian phase and a late sleep schedule may decrease chronic exposure to bright light [56], which in turn may increase light sensitivity [57-59].

Limitations of the study

The main limitation of the study came from the difficulties experienced with the measures of high concentrations of melatonin. As mentioned in section 2.3.4. (Methods), the ELISA assay was very sensitive, with a maximal value of 25 pg/mL on the calibration curve. Some subjects analyzed in the first run (three delayed, five control) had high melatonin concentration at the start of blue light exposure. Using a maximal value of 25 pg/mL for the pre-exposure concentration caused an underestimation of melatonin suppression in these subjects and increased variability, making the assessment of group differences difficult. Excluding these eight subjects from the analyses did not change the results, but also decreased statistical power. Further studies will be necessary to determine whether, as a group, individuals complaining of a delayed sleep schedule have an increased non-visual sensitivity to blue light.

DLMO estimates were not affected by the assay sensitivity because melatonin concentration is low at that time, and applying a 4x-dilution to the samples collected during the test of melatonin suppression provided correct estimates of melatonin concentration. However, it was not possible to proceed to the dilution of all samples. Many samples collected in the hours around bedtime had a melatonin concentration higher than 25 pg/mL, which is not unusual at that circadian phase [60]. For this reason, it was not possible to analyze the melatonin curves between DLMO and light exposure. This is unfortunate, especially considering that a previous study reported a less prominent increase of melatonin production in DSPD patients compared to controls, that the authors interpreted as a possible correlate of a slower increase of homeostatic sleep pressure in the patients [61]. This interesting observation will have to be corroborated in another study.

Clinical implications

The cause of the inability to advance sleep schedule in spite of adverse consequences is likely multifactorial, but our results support the contribution of circadian and homeostatic factors of sleep-wake regulation, as well as a contribution of individual differences in circadian sensitivity to blue light. These observations may provide targets for clinical intervention.

Current recommended treatment strategies focus on advancing circadian phase, especially with carefully planned bright light exposure in the morning and/or melatonin administration [62-64]. Exogenous melatonin may also be useful to increase subjective sleepiness in the evening [65]. Finally, the impact of increased sensitivity to evening blue light in the most delayed individuals could be limited by avoiding or filtering blue light exposure, especially blue light emitted by electronic devices [66].

Participants included in the delayed group did not report insomnia or excessive daytime sleepiness, and did not seek for medical help. They presented sub-clinical features of DSPD, more specifically a late bedtime and the presence of a complaint. They were all college or university students and the complaint came essentially from the conflict between their sleep schedule and the start time of their morning classes. Many used various strategies to avoid morning classes. Such a strategy may become incompatible with future job requirements and might eventually lead to full-blown DSPD with all associated negative consequences for psychological and physical health. This possibility is supported by the results of a survey on newly graduated full-time workers showing that those who had a later bedtime before graduation reported more psychological distress and lower sleep quality after they had started working [67]. Prevention among college and university students (using education and early intervention) may therefore be of prime importance [3, 67, 68]. As delayed sleep phase seems to present a continuum from late chronotypes to DSPD patients, early intervention may prevent an increase in symptoms severity and the passage from a sub-clinical sleep phase delay to a clinical circadian sleep disorder.

Conclusions

Our results support the contribution of a late circadian phase and of a slow build-up of sleep need, in the complaint of a delayed sleep schedule. An increased circadian sensitivity to blue light may also be involved, especially in individuals having a late circadian phase. These findings provide targets for strategies aiming at decreasing sleep delay severity and its negative consequences on daytime functioning and health. Education of adolescents and young adults concerning health and psychosocial risks associated with a late sleep schedule may help to limit the slide on the continuum leading to DSPD.

Conflict of interest

The authors report no conflicts of interest.

Funding sources

This study was supported by a Research Grant from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) and by student fellowships from the Faculté de Médecine (Université de Montréal), Fonds de la recherche du Québec-Santé (FRQ-S), and NSERC.

Acknowledgments

The authors thank Vincent Fulham-Léonard and Jean Paquet for their contribution to data acquisition and analysis.

References

1. Weitzman, E.D., et al., Delayed sleep phase syndrome. A chronobiological disorder with sleep-onset insomnia. *Arch Gen Psychiatry*, 1981. 38(7): p. 737-46.
2. Regestein, Q.R. and T.H. Monk, Delayed sleep phase syndrome: a review of its clinical aspects. *Am J Psychiatry*, 1995. 152(4): p. 602-8.
3. Micic, G., et al., The etiology of delayed sleep phase disorder. *Sleep Med Rev*, 2016. 27: p. 29-38.
4. Hershner, S.D. and R.D. Chervin, Causes and consequences of sleepiness among college students. *Nat Sci Sleep*, 2014. 6: p. 73-84.
5. Besoluk, S., I. Onder, and I. Deveci, Morningness-eveningness preferences and academic achievement of university students. *Chronobiol Int*, 2011. 28(2): p. 118-25.
6. Wolfson, A.R. and M.A. Carskadon, Understanding adolescents' sleep patterns and school performance: a critical appraisal. *Sleep Med Rev*, 2003. 7(6): p. 491- 506.
7. Reid, K.J., et al., Systematic evaluation of Axis-I DSM diagnoses in delayed sleep phase disorder and evening-type circadian preference. *Sleep Med*, 2012. 13(9): p. 1171-7.
8. Fabbian, F., et al., Chronotype, gender and general health. *Chronobiol Int*, 2016. 33(7): p. 863-82.
9. Abe, T., et al., Relation between morningness-eveningness score and depressive symptoms among patients with delayed sleep phase syndrome. *Sleep Med*, 2011. 12(7): p. 680-4.
10. Chang, A.M., et al., Sleep timing and circadian phase in delayed sleep phase syndrome. *J Biol Rhythms*, 2009. 24(4): p. 313-21.
11. American Academy of Sleep Medicine. The international classification of sleep disorders, diagnostic and coding manual. 3rd ed. 2014, Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine.

12. Mongrain, V., J. Carrier, and M. Dumont, Circadian and homeostatic sleep regulation in morningness-eveningness. *J Sleep Res*, 2006. 15(2): p. 162-6.
13. Dijk, D.J. and S.W. Lockley, Integration of human sleep-wake regulation and circadian rhythmicity. *J Appl Physiol* (1985), 2002. 92(2): p. 852-62.
14. Duffy, J.F., D.W. Rimmer, and C.A. Czeisler, Association of intrinsic circadian period with morningness-eveningness, usual wake time, and circadian phase. *Behav Neurosci*, 2001. 115(4): p. 895-9.
15. Mongrain, V., et al., Phase relationships between sleep-wake cycle and underlying circadian rhythms in Morningness-Eveningness. *J Biol Rhythms*, 2004. 19(3): p. 248-57.
16. Oren, D.A., E.H. Turner, and T.A. Wehr, Abnormal circadian rhythms of plasma melatonin and body temperature in the delayed sleep phase syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1995. 58(3): p. 379.
17. Shibui, K., M. Uchiyama, and M. Okawa, Melatonin rhythms in delayed sleep phase syndrome. *J Biol Rhythms*, 1999. 14(1): p. 72-6.
18. Saxvig, I.W., et al., Objective measures of sleep and dim light melatonin onset in adolescents and young adults with delayed sleep phase disorder compared to healthy controls. *J Sleep Res*, 2013. 22(4): p. 365-72.
19. Liu, X., et al., Diurnal preference, sleep habits, circadian sleep propensity and melatonin rhythm in healthy human subjects. *Neurosci Lett*, 2000. 280(3): p. 199- 202.
20. Lavie, P., Ultrashort sleep-waking schedule. III. 'Gates' and 'forbidden zones' for sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1986. 63(5): p. 414-25.
21. Dijk, D.J. and C.A. Czeisler, Paradoxical timing of the circadian rhythm of sleep propensity serves to consolidate sleep and wakefulness in humans. *Neurosci Lett*, 1994. 166(1): p. 63-8.
22. Strogatz, S.H., R.E. Kronauer, and C.A. Czeisler, Circadian pacemaker interferes with sleep onset at specific times each day: role in insomnia. *Am J Physiol*, 1987. 253(1 Pt 2): p. R172-8.

23. Maierova, L., et al., Diurnal variations of hormonal secretion, alertness and cognition in extreme chronotypes under different lighting conditions. *Sci Rep*, 2016. 6. DOI:10.1038/srep3359.
24. Mongrain, V., J. Carrier, and M. Dumont, Difference in sleep regulation between morning and evening circadian types as indexed by antero-posterior analyses of the sleep EEG. *Eur J Neurosci*, 2006. 23(2): p. 497-504.
25. Taillard, J., et al., The circadian and homeostatic modulation of sleep pressure during wakefulness differs between morning and evening chronotypes. *J Sleep Res*, 2003. 12(4): p. 275-82.
26. Micic, G., et al., The etiology of delayed sleep phase disorder. *Sleep Med Rev*, 2016. 27: p. 29-38.
27. Uchiyama, M., et al., Poor compensatory function for sleep loss as a pathogenic factor in patients with delayed sleep phase syndrome. *Sleep*, 2000. 23(4): p. 553- 8.
28. Watanabe, T., et al., Sleep and circadian rhythm disturbances in patients with delayed sleep phase syndrome. *Sleep*, 2003. 26(6): p. 657-61.
29. Cajochen, C., et al., High sensitivity of human melatonin, alertness, thermoregulation, and heart rate to short wavelength light. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90(3): p. 1311-6.
30. Lockley, S.W., G.C. Brainard, and C.A. Czeisler, High sensitivity of the human circadian melatonin rhythm to resetting by short wavelength light. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. 88(9): p. 4502-5.
31. Brainard, G.C., et al., Action spectrum for melatonin regulation in humans: evidence for a novel circadian photoreceptor. *J Neurosci*, 2001. 21(16): p. 6405- 12.
32. Thapan, K., J. Arendt, and D.J. Skene, An action spectrum for melatonin suppression: evidence for a novel non-rod, non-cone photoreceptor system in humans. *J Physiol*, 2001. 535(Pt 1): p. 261-7.

33. Gronli, J., et al., Reading from an iPad or from a book in bed: the impact on human sleep. A randomized controlled crossover trial. *Sleep Med*, 2016. 21: p. 86-92.
34. Cajochen, C., et al., Evening exposure to a light-emitting diodes (LED)-backlit computer screen affects circadian physiology and cognitive performance. *J Appl Physiol* (1985), 2011. 110(5): p. 1432-8.
35. Gradsar, M. and S.J. Crowley, Delayed sleep phase disorder in youth. *Curr Opin Psychiatry*, 2013. 26(6): p. 580-5.
36. Duffy, J.F. and K.P. Wright, Jr., Entrainment of the human circadian system by light. *J Biol Rhythms*, 2005. 20(4): p. 326-38.
37. Higuchi, S., et al., Late circadian phase in adults and children is correlated with se of high color temperature light at home at night. *Chronobiol Int*, 2016. 33(4): p. 448-52.
38. van der Meijden, W.P., et al., Individual Differences in Sleep Timing Relate to Melanopsin-Based Phototransduction in Healthy Adolescents and Young Adults. *Sleep*, 2016. 39(6): p. 1305-10.
39. Rufiange, M., M. Dumont, and P. Lachapelle, Correlating retinal function with melatonin secretion in subjects with an early or late circadian phase. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002. 43(7): p. 2491-9.
40. Aoki, H., Y. Ozeki, and N. Yamada, Hypersensitivity of melatonin suppression in response to light in patients with delayed sleep phase syndrome. *Chronobiol Int*, 2001. 18(2): p. 263-71.
41. Kasper, S., et al., Epidemiological findings of seasonal changes in mood and behavior. A telephone survey of Montgomery County, Maryland. *Arch Gen Psychiatry*, 1989. 46(9): p. 823-33.
42. Rosenthal, N., et al., Seasonal affective disorder and its relevance for the understanding and treatment of bulimia. In: *The Psychobiology of Bulimia*, J.I Hudson and H.G. Pope Jr. (Eds), American Psychiatric Press, Washington. 1987. p. 205-228.

43. Horne, J.A. and O. Ostberg, A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol*, 1976. 4(2): p. 97-110.
44. Buysse, D.J., et al., The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*, 1989. 28(2): p. 193-213.
45. Benloucif, S., et al., Measuring melatonin in humans. *J Clin Sleep Med*, 2008. 4(1): p. 66-9.
46. Akerstedt, T. and M. Gillberg, Subjective and objective sleepiness in the active individual. *Int J Neurosci*, 1990. 52(1-2): p. 29-37.
47. Zeitzer, J.M., et al., Sensitivity of the human circadian pacemaker to nocturnal light: melatonin phase resetting and suppression. *J Physiol*, 2000. 526 Pt 3: p. 695-702.
48. Rufiange, M., et al., Circadian light sensitivity and rate of retinal dark adaptation in indoor and outdoor workers. *J Biol Rhythms*, 2007. 22(5): p. 454-7.
49. Revell, V.L. and D.J. Skene, Light-induced melatonin suppression in humans with polychromatic and monochromatic light. *Chronobiol Int*, 2007. 24(6): p. 1125-37.
50. Herljevic, M., et al., Light-induced melatonin suppression: age-related reduction in response to short wavelength light. *Exp Gerontol*, 2005. 40(3): p. 237-42.
51. Tabachnick, B.G. and L.S. Fidell, *Using Multivariate Statistics* (5th Edition). 2006: Allyn and Bacon, Inc.
52. Micic, G., et al., Circadian Melatonin and Temperature Taus in Delayed Sleepwake Phase Disorder and Non-24-hour Sleep-wake Rhythm Disorder Patients: An Ultradian Constant Routine Study. *J Biol Rhythms*, 2016. 31(4): p. 387-405.
53. Vandewalle, G., et al., Effects of light on cognitive brain responses depend on circadian phase and sleep homeostasis. *J Biol Rhythms*, 2011. 26(3): p. 249-59.
54. Jasser, S.A., et al., Dim light adaptation attenuates acute melatonin suppression in humans. *J Biol Rhythms*, 2006. 21(5): p. 394-404.

55. Chellappa, S.L., et al., Human melatonin and alerting response to blue-enriched light depend on a polymorphism in the clock gene PER3. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012. 97(3): p. E433-7.
56. Goulet, G., et al., Daily light exposure in morning-type and evening-type individuals. *J Biol Rhythms*, 2007. 22(2): p. 151-8.
57. Hebert, M., et al., The effects of prior light history on the suppression of melatonin by light in humans. *J Pineal Res*, 2002. 33(4): p. 198-203.
58. Chang, A.M., F.A. Scheer, and C.A. Czeisler, The human circadian system adapts to prior photic history. *J Physiol*, 2011. 589(Pt 5): p. 1095-102.
59. Gimenez, M.C., et al., Effects of a chronic reduction of short-wavelength light input on melatonin and sleep patterns in humans: evidence for adaptation. *Chronobiol Int*, 2014. 31(5): p. 690-7.
60. Burgess, H.J. and L.F. Fogg, Individual differences in the amount and timing of salivary melatonin secretion. *PLoS One*, 2008. 3(8): p. e3055.
61. Micic, G., et al., Nocturnal Melatonin Profiles in Patients with Delayed SleepWake Phase Disorder and Control Sleepers. *J Biol Rhythms*, 2015. 30(5): p. 437-48.
62. Bjorvatn, B. and S. Pallesen, A practical approach to circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Med Rev*, 2009. 13(1): p. 47-60.
63. Dodson, E.R. and P.C. Zee, Therapeutics for Circadian Rhythm Sleep Disorders. *Sleep Med Clin*, 2010. 5(4): p. 701-715.
64. Auger, R.R., et al., Clinical Practice Guideline for the Treatment of Intrinsic Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: Advanced Sleep-Wake Phase Disorder (ASWPD), Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD), Non-24-Hour SleepWake Rhythm Disorder (N24SWD), and Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder (ISWRD). An Update for 2015: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*, 2015. 11(10): p. 1199-236.

65. Eckerberg, B., et al., Melatonin treatment effects on adolescent students' sleep timing and sleepiness in a placebo-controlled crossover study. *Chronobiol Int*, 2012. 29(9): p. 1239-48.

66. Esaki, Y., et al., Wearing blue light-blocking glasses in the evening advances circadian rhythms in the patients with delayed sleep phase disorder: An openlabel trial. *Chronobiol Int*, 2016. 33(8): p. 1037-44.

67. Asaoka, S., et al., Effect of delayed sleep phase during university life on the daytime functioning in work life after graduation. *Sleep Med*, 2014. 15(9): p. 1155-8.

68. Kloss, J.D., et al., The delivery of behavioral sleep medicine to college students. *J Adolesc Health*, 2011. 48(6): p. 553-61.

5. Discussion

Quatre facteurs pouvant potentiellement contribuer à un horaire de sommeil en délai dans une population sous clinique ont été investigués. Lorsque comparées à des personnes présentant un horaire de sommeil adapté à leurs exigences, les personnes se plaignant d'un horaire de sommeil trop tardif ont une phase circadienne décalée et présentent une augmentation moins prononcée de la somnolence en soirée. Alors qu'il était attendu de trouver une différence pour la sensibilité non-visuelle à la lumière, telle que mesurée par un effet stimulant de la lumière et par la suppression de sécrétion de mélatonine, aucune différence n'a été révélée dans la comparaison des groupes. Néanmoins, en examinant les groupes séparément, il a été trouvé qu'il existait une association entre le délai de la phase circadienne et la suppression de mélatonine dans le groupe de sujets tardifs.

5.1 Phase circadienne

La phase circadienne des sujets ayant un horaire de sommeil en délai était plus tardive que celle des sujets adaptés. Le DLMO était de surcroît fortement associé à l'HC des participants. Une corrélation positive entre ces variables concorde avec ce qui a préalablement été rapporté dans la littérature (Oren, Turner et al. 1995, Shibui, Uchiyama et al. 1999, Mongrain, Lavoie et al. 2004, Chang, Reid et al. 2009, Micic 2016). Il semble donc que le délai des rythmes circadiens soit un facteur au cœur du sommeil en délai de phase. La raison pour laquelle il existe un délai des rythmes circadiens reste néanmoins imprécise. Une incapacité d'entraîner le pacemaker circadien a été la première étiologie suspectée (Czeisler, Richardson et al. 1981, Weitzman, Czeisler et al. 1981). Cette hypothèse a toutefois été écartée lorsqu'il a été montré qu'il était possible d'avancer la phase circadienne de patients souffrant de DSPD avec une exposition à la lumière le matin (Rosenthal, Joseph-Vanderpool et al. 1990).

Une autre hypothèse est qu'un délai des rythmes circadiens pourrait résulter d'une période circadienne plus longue, ce qui aurait pour effet de décaler la phase circadienne par rapport à l'heure environnementale (Lazar, Santhi et al. 2013). Par le fait même, la zone de sommeil interdit et l'augmentation de propension au sommeil seraient décalées, ce qui retarderait l'heure de coucher (Hida, Kitamura et al. 2013, Lazar, Santhi et al. 2013). Une longue

période serait aussi plus difficile à synchroniser sur le cycle de 24h. Ainsi le DSPD est peut-être une manifestation de la difficulté de l'horloge à se synchroniser sur un horaire imposé trop différent de celui qu'elle génère (Roenneberg, Wirz-Justice et al. 2003). Une façon d'étudier la période circadienne est à l'aide d'un protocole de libre cours. Les sujets sont placés dans un milieu absent d'indices temporels et choisissent leur heure de coucher et de lever. À l'aide d'un protocole de 17 jours, il a été trouvé qu'un sujet DSPD avait une période plus longue ($\tau = 25,4$ h) que trois sujets contrôle ($\tau = 24,4$ h) (Campbell and Murphy 2007). Bien que cela suggère que les patients DSPD peuvent avoir une période endogène plus longue, la petite taille de l'échantillon limite grandement la généralisabilité de ces résultats. Ce type de protocole est toutefois onéreux et nécessite beaucoup de temps. Il a donc été proposé d'utiliser un protocole d'exposition à un cycle lumière-obscurité infradien, communément appelé désynchronisation forcée. Lorsqu'on expose l'horloge à un cycle trop rapide pour permettre l'entraînement circadien, elle adopte sa période endogène (Burgess and Eastman 2008). En procédant ainsi, une plus longue période endogène a été associée à un chronotype plus tardif (Duffy, Rimmer et al. 2001, Hasan, Santhi et al. 2012, Lazar, Santhi et al. 2013). Néanmoins, les chronotypes soirs sont peu représentés dans ces études : l'étude de *Duffy et al.* incluait 3 chronotypes soirs modérés, l'étude de *Hasan et al.* ne comportait qu'un chronotype soir et l'équipe de *Lazar et al.* ne rapporte pas cette information. L'extension de la corrélation entre les types soirs et la durée de la période n'est donc pas nécessairement appropriée. Il est par exemple connu que les résultats de ces études, conduites chez des jeunes adultes en santé, ne se retrouvent pas chez des sujets plus âgés (Duffy and Czeisler 2002). En utilisant la désynchronisation forcée, il a aussi été trouvé que six patients DSPD avaient une période plus longue ($\tau = 24,5$ h) que sept patients contrôles ($\tau = 24,3$ h) (Micic, de Bruyn et al. 2013). Un patient avait toutefois une période comparable à celle des dormeurs contrôles. De surcroît, la période moyenne des patients DSPD rapportée par *Micic et al.* n'est que 10 minutes plus tardive que celle des participants contrôles de *Campbell et al.* Il semble donc que d'autres facteurs soient impliqués dans l'étiologie d'un horaire de sommeil trop tardif.

Bien qu'il soit impossible de tirer des conclusions relativement à la période des sujets dans notre étude, nous en venons aussi à la conclusion que le délai de la phase circadienne n'explique pas à lui seul le délai de l'horaire de sommeil. De fait, la phase circadienne de certains

sujets issus des deux groupes se chevauchait. Une telle observation a d'abord été rapportée en comparant des chronotypes soirs à des chronotypes matins (Mongrain, Lavoie et al. 2004). Une étude récente a rapporté des résultats similaires en comparant des patients atteints d'un DSPD avec des sujets contrôles (Micic, Lovato et al. 2016)

Un tel chevauchement de la phase circadienne d'individu présentant des phénotypes pourtant différents met en relief la possibilité qu'il existe d'autres facteurs pouvant expliquer la présence d'un horaire de sommeil tardif.

5.2 Augmentation de la vigilance subjective en soirée

L'augmentation de la somnolence subjective des sujets du groupe tardif était plus lente que celle du groupe contrôle. Cette observation va dans le même sens que ce qui a été rapporté en comparant des chronotypes soirs et des chronotypes matins. L'équipe de *Maierova et al.* a effectivement montré que la somnolence subjective, lorsque centrée sur l'heure d'éveil des participants, augmentait moins rapidement chez les chronotypes soirs (Maierova, Borisuit et al. 2016). Évidemment, il est attendu que les personnes qui ont un horaire de sommeil plus tardif se sentent somnolentes à une heure plus avancée. Ce qui est surprenant, c'est que même lorsqu'on ajuste l'évaluation de la somnolence en fonction de l'heure de coucher, les sujets tardifs montrent une augmentation réduite de la somnolence subjective. Un premier facteur à considérer est donc la durée d'éveil des participants lors de l'admission au laboratoire. Si les sujets tardifs étaient éveillés depuis moins longtemps que les sujets adaptés, cela pourrait expliquer le résultat obtenu. Néanmoins, il n'y avait pas de différence entre les groupes à cet égard. Il a même été observé que les sujets tardifs avaient une durée de sommeil inférieure aux sujets adaptés dans la semaine précédant l'admission au laboratoire. On aurait donc pu s'attendre à ce qu'ils rapportent de la somnolence subjective plus précocement en soirée, or ce n'était pas le cas. Une accumulation plus lente de la somnolence subjective semble donc refléter une accumulation plus lente de la pression homéostatique au sommeil. Ces résultats s'ajoutent aux évidences indirectes qui suggèrent que le processus homéostatique est plus lent chez les personnes ayant un horaire de sommeil tardif (Micic, Lovato et al. 2016, Taillard, Philip et al. 2003, Mongrain, Carrier et al. 2006). Les conclusions pouvant être tirées des résultats obtenus sont néanmoins limitées par le fait que le KSS est une échelle subjective. L'utilisation

concomitante de mesures objectives comme l'EEG ou des tests de vigilance (comme des tâches psychomotrices) permettrait de valider ces résultats.

5.3 Sensibilité aux effets stimulants de la lumière

L'hypothèse avait été émise qu'une plus grande sensibilité aux effets stimulants de la lumière bleue en soirée pourrait contribuer à expliquer le maintien d'un horaire de sommeil en délai. Néanmoins, les résultats obtenus ne semblent pas aller dans ce sens. Au contraire, les effets stimulants de la lumière ont seulement été observés dans le groupe de sujets adaptés. Il faut malgré tout spécifier que cet effet est faible avec une variation de seulement un niveau à l'échelle du KSS après une exposition de 90 minutes à de la lumière bleue. La présence d'un effet stimulant de la lumière dans le groupe adapté pourrait s'expliquer par le fait qu'ils étaient plus somnolents lors de l'ouverture des panneaux lumineux. De fait, il semble qu'une pression homéostatique au sommeil accrue soit associée à une plus grande réponse aux effets stimulant de la lumière (Vandewalle, Archer et al. 2011). Une autre possibilité est que la lumière bleue ait contribué à réduire l'augmentation de la somnolence dans le groupe tardif. Le design de l'étude ne permet néanmoins pas de répondre avec discernement à cette interrogation. Il aurait fallu étudier les sujets en obscurité et comparer la différence de l'évolution de la somnolence entre les deux conditions. Étant donné l'absence de réponse de ces sujets, il serait somme toute surprenant que ce facteur contribue au maintien d'un horaire de sommeil tardif. Idéalement, des études d'imagerie fonctionnelle pourraient comparer l'activation des différentes régions cérébrales en réponse à la lumière chez des sujets contrôles et des personnes avec un horaire de sommeil tardif.

5.4 Sensibilité circadienne à la lumière bleue

La suppression de la sécrétion de mélatonine n'était pas différente entre les groupes 30, 60 et 90 minutes après le début de l'exposition à la lumière bleue. La sensibilité circadienne à la lumière ne semble donc à priori pas être accrue chez les personnes qui se plaignent d'avoir un horaire de sommeil trop tardif. L'interprétation de ces résultats est toutefois limitée par la fenêtre de détection du test ELISA employé. Les 5 premiers sujets du groupe adapté et les 3 premiers sujets du groupe tardif ont dépassé la limite supérieure du test pour les mesures

utilisées dans les calculs. Les données rapportées par le test affichaient alors > 25 pg/mL. Afin d'inclure un plus grand nombre de sujets possible, ces derniers ont tout de même été inclus dans les résultats. Pour ce faire, la valeur 25 pg/mL a été utilisée pour remplacer les échantillons avec une valeur > 25 pg/mL. En calculant la suppression, cela a engendré deux problèmes majeurs. D'une part, lorsque le sujet présentait une mélatonine salivaire > 25 pg/mL aux échantillons juste avant l'exposition et durant l'exposition à la lumière, la valeur de suppression obtenue était de 0%. Cette donnée peut avoir biaisé les analyses subséquentes. Un sujet montrait ainsi une suppression nulle durant les 90 minutes d'exposition à la lumière et a été exclu des analyses. D'autre part, les valeurs de suppression obtenues en utilisant 25 pg/mL sont inférieures aux taux réels, réduisant par le fait même l'écart entre les groupes. La situation a subséquemment été corrigée en diluant les échantillons salivaires avec la solution tampon avec un ratio 1 :3. En corrigeant le problème, une grande variabilité a été induite au sein même des groupes, complexifiant leur comparaison. Néanmoins, l'exclusion des sujets se traduisait par des résultats égaux ou plus significatifs que ceux obtenus en les intégrant. Les sujets ont été gardés pour ne pas biaiser les résultats en faveur des hypothèses initiales et pour assurer une meilleure puissance statistique.

Lorsque la phase circadienne (mesurée par le DLMO) a été mise en relation avec la sensibilité circadienne à la lumière, aucune relation n'a été trouvée. Toutefois, des analyses subséquentes ont montré qu'il existait une association entre le DLMO et la suppression de mélatonine au sein du groupe de sujets tardifs. Nous sommes les premiers à rapporter l'existence d'une telle corrélation. Comme cette relation n'a pas été trouvée en étudiant l'ensemble des sujets, il semble peu probable que la sensibilité circadienne à la lumière soit un facteur crucial au développement d'un délai de la phase circadienne. Cependant, une hypersensibilité à la lumière en soirée pourrait expliquer la sévérité du délai de phase chez les individus se plaignant d'un horaire de sommeil trop tardif. Une telle association offre aussi une explication à la discordance de nos résultats et de la seule étude ayant rapporté une hypersensibilité à la lumière en soirée chez des DSPD (Aoki, Ozeki et al. 2001). Leur groupe de patients DSPD se couchait en moyenne vers $04:00 \pm 1,1$ h. Cette heure de coucher est plus tardive que celle de nos participants qui était de $01:36 \pm 1,2$ h. Suivant l'association trouvée, on peut s'attendre à ce que la sensibilité circadienne à la lumière des patients de l'étude d'Aoki soit plus grande que celle

de nos participants et que cela ait pu contribuer à mettre en relief une différence significative avec des sujets contrôles. Inversement, il est possible que l'heure de coucher de leurs sujets contrôles (qui n'est pas rapportée) soit beaucoup plus hâtive que celle de nos sujets contrôles. Des études supplémentaires seront donc requises pour savoir si les personnes qui se plaignent d'un horaire de sommeil trop tardif ont une hypersensibilité à la lumière en soirée.

Bien qu'une association ait été trouvée entre la sensibilité circadienne et la phase chez les sujets tardifs, le sens de la causalité reste inconnu. Par exemple, une hypersensibilité du système circadien à la lumière pourrait être une caractéristique intrinsèque à l'individu et résulter, notamment, de polymorphismes de gènes codant pour la voie non-visuelle de la lumière (Chellappa, Viola et al. 2012, van der Meijden, Van Someren et al. 2016). Ce faisant, ces individus seraient plus prompts à subir un délai de leur phase circadienne. Or, il est tout aussi possible que l'adoption d'un horaire de sommeil plus tardif modifie l'exposition diurne à la lumière. Il a été trouvé qu'un horaire de sommeil tardif est effectivement associé à une exposition moindre à la lumière pendant la journée (Goulet, Mongrain et al. 2007). Une exposition réduite à la lumière peut avoir pour effet d'augmenter la sensibilité du système circadien (Hebert, Martin et al. 2002, Chang, Scheer et al. 2011, Gimenez, Beersma et al. 2014).

Finalement, la suppression de sécrétion de mélatonine a été mesurée après l'heure habituelle de coucher des participants. Il faudrait néanmoins étudier la suppression de sécrétion de mélatonine dans les heures précédant l'heure de coucher afin de valider les résultats obtenus. De fait, c'est l'hypersensibilité à la lumière avant le coucher des participants qui serait responsable des effets de délai de phase (Higuchi, Motohashi et al. 2005).

5.5 Perspectives cliniques

À la suite de notre étude, certaines recommandations peuvent aussi être émises afin de prévenir l'apparition d'un DSPD. Nos participants du groupe tardif étaient tous des étudiants universitaires ou collégiaux présentant une plainte par rapport à leur horaire de sommeil trop tardif qu'ils n'arrivaient pas à moduler pour répondre à leurs exigences matinales, principalement l'horaire des cours. Aucun d'entre eux n'avait consulté un professionnel de la santé relativement à cette plainte. Néanmoins, plusieurs avaient adopté des stratégies comme

l'évitement des classes matinales. Quoiqu'une telle stratégie adaptative puisse être appliquée durant leur cheminement académique, cette pratique risque fort d'être incompatible avec leur emploi futur et pourrait mener au passage à une forme clinique du DSPD. Un tel scénario est supporté par les résultats d'un sondage conduit chez des travailleurs fraîchement gradués montrant que ceux avec une heure de coucher plus tardive avant la graduation rapportaient plus de détresse psychologique et une qualité de sommeil moindre lorsqu'ils ont commencé à travailler (Asaoka, Komada et al. 2014). Il a été suggéré que la prévention ciblée chez les étudiants collégiaux et universitaires, par l'entremise d'éducation et d'intervention précoce, pourrait permettre d'éviter un glissement le long du spectre liant les chronotypes soirs et les DSPD (Kloss, Nash et al. 2011, Asaoka, Komada et al. 2014, Micic, Lovato et al. 2016). De l'enseignement concernant le fonctionnement des rythmes circadiens pourrait par exemple encourager les étudiants à maximiser leur exposition à la lumière le matin et à éviter lumière le soir, réduisant ainsi leur propension à repousser leur phase circadienne. Une telle approche préventive n'a toutefois pas encore été étudiée systématiquement chez les jeunes adultes.

Étant donné l'implication circadienne dans l'étiologie d'un horaire de sommeil trop tardif, la majorité des modalités thérapeutiques établies et investiguées visent à rétablir la phase circadienne. Il est par exemple bien connu que la lumière le matin peut aider à avancer les rythmes circadiens (Rosenthal, Joseph-Vanderpool et al. 1990, Boivin, Duffy et al. 1996, Cole, Smith et al. 2002). Il a notamment été montré que 2500 lux de lumière durant 2 heures le matin avance les rythmes circadiens de patients DSPD (Rosenthal, Joseph-Vanderpool et al. 1990). Quoique les résultats de certaines études soient prometteurs, une méta-analyse récente rapporte que les résultats des études portant sur la luminothérapie ne suffisent pas à recommander son utilisation (Auger, Burgess et al. 2015). Les évidences sont aussi insuffisantes pour recommander la prescription d'autres traitements qui devraient fonctionner selon le modèle théorique du délai des rythmes circadiens, comme forcer l'adoption d'un horaire éveil-sommeil (ce qui devrait modifier l'exposition au cycle lumière-obscurité). L'utilisation d'hypnotiques pour induire le sommeil plus tôt n'est pas recommandée comme leur efficacité n'a pas été montrée chez les patients DSPD (Auger, Burgess et al. 2015). En fait, seule la mélatonine en soirée (5mg) a montré des évidences suffisantes pour recommander sa prescription, mais ces évidences sont faibles (Auger, Burgess et al. 2015). Une diminution de la somnolence diurne

et une avance de phase ont été observées avec la prise de comprimés de 5 mg de mélatonine en soirée lorsque le comprimé est administré 5 heures avant l'heure de coucher habituelle (Dahlitz, Alvarez et al. 1991) ou même lorsqu'il est pris indépendamment de la phase de l'individu (entre 19 à 21h) (Kayumov, Brown et al. 2001, Rahman, Kayumov et al. 2010). La présence de résultats irrespectivement à la phase de l'individu peut s'expliquer par le fait qu'une administration précoce (environ 6 heures avant le DLMO) se traduit par une plus grande avance de la phase circadienne (Mundey, Benloucif et al. 2005). Le traitement à l'aide de mélatonine exogène est toutefois associé avec un effet post-traitement de moins de six mois et encore plus court pour les cas sévères de DSPD (van Geijlswijk, Korzilius et al. 2010). La combinaison des différentes modalités thérapeutiques pourrait offrir une voie intéressante de palier aux limitations respectives de chacune des avenues thérapeutiques précédemment énoncées. À ce jour, l'efficacité des combinaisons des modalités thérapeutiques n'a cependant pas encore été établie (Magee, Marbas et al. 2016).

Quoique le sens de la causalité entre le délai de phase et la sensibilité circadienne à la lumière reste à être établi, une réduction de l'exposition à la lumière bleue en soirée pourrait être en mesure de réduire la sévérité du délai. L'utilisation de lunettes filtrant les ondes courtes pourrait aider ces personnes qui présentent un horaire de sommeil trop tardif (Esaki, Kitajima et al. 2016).

6. Conclusion

L'origine de l'incapacité d'avancer son horaire de sommeil en dépit de conséquences diurnes semble être multifactorielle. Nos résultats suggèrent effectivement qu'il existe une contribution des processus circadien et homéostatique. Il semble particulièrement que des différences interindividuelles dans la sensibilité circadienne à la lumière bleue en soirée puissent aggraver le délai des rythmes circadiens.

Une étude d'envergure est nécessaire pour élucider la contribution respective de ces différents facteurs. Un échantillon suffisamment grand permettrait de compléter des analyses factorielles et de mieux caractériser la contribution des facteurs. Il serait ainsi possible de miser davantage sur ces facteurs dans l'élaboration d'un plan de traitement. Aussi, il serait possible d'identifier différents sous-groupes de participants ayant des étiologies différentes. L'association de différences phénotypiques à des étiologies particulières permettrait d'offrir un traitement ciblé aux patients atteints d'un DSPD.

Bibliographie

Abe, T., Y. Inoue, Y. Komada, M. Nakamura, S. Asaoka, M. Kanno, K. Shibui, K. Hayashida, A. Usui and K. Takahashi (2011). "Relation between morningness-eveningness score and depressive symptoms among patients with delayed sleep phase syndrome." Sleep Med **12**(7): 680-684.

Aeschbach, D. and A. A. Borbely (1993). "All-night dynamics of the human sleep EEG." J Sleep Res **2**(2): 70-81.

Akerstedt, T. and M. Gillberg (1990). "Subjective and objective sleepiness in the active individual." Int J Neurosci **52**(1-2): 29-37.

Allen, R. P. (2001). "Article reviewed: Entrainment of free-running circadian rhythms by melatonin in blind people." Sleep Med **2**(2): 167-168.

Alvarez, B., M. J. Dahlitz, J. Vignau and J. D. Parkes (1992). "The delayed sleep phase syndrome: clinical and investigative findings in 14 subjects." J Neurol Neurosurg Psychiatry **55**(8): 665-670.

American Academy of Sleep Medicine. The international classification of sleep disorders, diagnostic and coding manual. 3rd ed. 2014, Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine.

Ando, K., D. F. Kripke and S. Ancoli-Israel (2002). "Delayed and advanced sleep phase symptoms." Isr J Psychiatry Relat Sci **39**(1): 11-18.

Aoki, H., Y. Ozeki and N. Yamada (2001). "Hypersensitivity of melatonin suppression in response to light in patients with delayed sleep phase syndrome." Chronobiol Int **18**(2): 263-271.

Arendt, J. (1998). "Melatonin and the pineal gland: influence on mammalian seasonal and circadian physiology." Rev Reprod **3**(1): 13-22.

Arendt, J. (2000). "Melatonin, circadian rhythms, and sleep." N Engl J Med **343**(15): 1114-1116.

- Arendt, J. (2006). "Melatonin and human rhythms." Chronobiol Int **23**(1-2): 21-37.
- Arendt, J., M. Aldhous and J. Wright (1988). "Synchronisation of a disturbed sleep-wake cycle in a blind man by melatonin treatment." Lancet **1**(8588): 772-773.
- Arendt, J., C. Bojkowski, C. Franey, J. Wright and V. Marks (1985). "Immunoassay of 6-hydroxymelatonin sulfate in human plasma and urine: abolition of the urinary 24-hour rhythm with atenolol." J Clin Endocrinol Metab **60**(6): 1166-1173.
- Asaoka, S., Y. Komada, S. Aritake, Y. Morita, K. Fukuda and Y. Inoue (2014). "Effect of delayed sleep phase during university life on the daytime functioning in work life after graduation." Sleep Med **15**(9): 1155-1158.
- Aschoff, J., M. Fatranska, H. Giedke, P. Doerr, D. Stamm and H. Wisser (1971). "Human circadian rhythms in continuous darkness: entrainment by social cues." Science **171**(3967): 213-215.
- Auger, R. R., H. J. Burgess, J. S. Emens, L. V. Deriy, S. M. Thomas and K. M. Sharkey (2015). "Clinical Practice Guideline for the Treatment of Intrinsic Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: Advanced Sleep-Wake Phase Disorder (ASWPD), Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD), Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder (N24SWD), and Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder (ISWRD). An Update for 2015: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline." J Clin Sleep Med **11**(10): 1199-1236.
- Ayalon, L., K. Borodkin, L. Dishon, H. Kanety and Y. Dagan (2007). "Circadian rhythm sleep disorders following mild traumatic brain injury." Neurology **68**(14): 1136-1140.
- Badia, P., B. Myers, M. Boecker, J. Culpepper and J. R. Harsh (1991). "Bright light effects on body temperature, alertness, EEG and behavior." Physiol Behav **50**(3): 583-588.
- Benington, J. H. and H. C. Heller (1995). "Restoration of brain energy metabolism as the function of sleep." Prog Neurobiol **45**(4): 347-360.
- Benloucif, S., H. J. Burgess, E. B. Klerman, A. J. Lewy, B. Middleton, P. J. Murphy, B. L. Parry and V. L. Revell (2008). "Measuring melatonin in humans." J Clin Sleep Med **4**(1): 66-69.

- Benloucif, S., M. J. Guico, K. J. Reid, L. F. Wolfe, M. L'Hermite-Baleriaux and P. C. Zee (2005). "Stability of melatonin and temperature as circadian phase markers and their relation to sleep times in humans." J Biol Rhythms **20**(2): 178-188.
- Bennett, C. L., T. V. Petros, M. Johnson and F. R. Ferraro (2008). "Individual Differences in the Influence of Time of Day on Executive Functions." The American Journal of Psychology **121**(3): 349-361.
- Berson, D. M., F. A. Dunn and M. Takao (2002). "Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock." Science **295**(5557): 1070-1073.
- Besoluk, S., I. Onder and I. Deveci (2011). "Morningness-eveningness preferences and academic achievement of university students." Chronobiol Int **28**(2): 118-125.
- Bjorvatn, B. and S. Pallesen (2009). "A practical approach to circadian rhythm sleep disorders." Sleep Med Rev **13**(1): 47-60.
- Boivin, D. B., J. F. Duffy, R. E. Kronauer and C. A. Czeisler (1996). "Dose-response relationships for resetting of human circadian clock by light." Nature **379**(6565): 540-542.
- Borbely, A. A. (1982). "A two process model of sleep regulation." Hum Neurobiol **1**(3): 195-204.
- Borbely, A. A., S. Daan, A. Wirz-Justice and T. Deboer (2016). "The two-process model of sleep regulation: a reappraisal." J Sleep Res **25**(2): 131-143.
- Borjigin, J., X. Li and S. H. Snyder (1999). "The pineal gland and melatonin: molecular and pharmacologic regulation." Annu Rev Pharmacol Toxicol **39**: 53-65.
- Brainard, G. C., J. P. Hanifin, J. M. Greeson, B. Byrne, G. Glickman, E. Gerner and M. D. Rollag (2001). "Action spectrum for melatonin regulation in humans: evidence for a novel circadian photoreceptor." J Neurosci **21**(16): 6405-6412.
- Burgess, H. J. and C. I. Eastman (2008). "Human tau in an ultradian light-dark cycle." J Biol Rhythms **23**(4): 374-376.
- Buxton, O. M., M. L'Hermite-Baleriaux, U. Hirschfeld and E. Cauter (1997). "Acute and delayed effects of exercise on human melatonin secretion." J Biol Rhythms **12**(6): 568-574.

- Cajochen, C. (2007). "Alerting effects of light." Sleep Med Rev **11**(6): 453-464.
- Cajochen, C., S. Frey, D. Anders, J. Spati, M. Bues, A. Pross, R. Mager, A. Wirz-Justice and O. Stefani (2011). "Evening exposure to a light-emitting diodes (LED)-backlit computer screen affects circadian physiology and cognitive performance." J Appl Physiol (1985) **110**(5): 1432-1438.
- Cajochen, C., J. K. Wyatt, C. A. Czeisler and D. J. Dijk (2002). "Separation of circadian and wake duration-dependent modulation of EEG activation during wakefulness." Neuroscience **114**(4): 1047-1060.
- Campbell, I. G., N. Darchia, L. M. Higgins, I. V. Dykan, N. M. Davis, E. de Bie and I. Feinberg (2011). "Adolescent changes in homeostatic regulation of EEG activity in the delta and theta frequency bands during NREM sleep." Sleep **34**(1): 83-91.
- Campbell, S. S. and P. J. Murphy (2007). "Delayed sleep phase disorder in temporal isolation." Sleep **30**(9): 1225-1228.
- Campbell, S. S., P. J. Murphy, C. J. van den Heuvel, M. L. Roberts and T. N. Stauble (1999). "Etiology and treatment of intrinsic circadian rhythm sleep disorders." Sleep Med Rev **3**(3): 179-200.
- Cardinali, D. P., H. J. Lynch and R. J. Wurtman (1972). "Binding of melatonin to human and rat plasma proteins." Endocrinology **91**(5): 1213-1218.
- Cardinali, D. P. and P. Pevet (1998). "Basic aspects of melatonin action." Sleep Med Rev **2**(3): 175-190.
- Carrier, J. and T. H. Monk (2000). "Circadian rhythms of performance: new trends." Chronobiol Int **17**(6): 719-732.
- Chang, A. M., K. J. Reid, R. Gourineni and P. C. Zee (2009). "Sleep timing and circadian phase in delayed sleep phase syndrome." J Biol Rhythms **24**(4): 313-321.
- Chang, A. M., F. A. Scheer and C. A. Czeisler (2011). "The human circadian system adapts to prior photic history." J Physiol **589**(Pt 5): 1095-1102.

Chellappa, S. L., R. Steiner, P. Blattner, P. Oelhafen, T. Gotz and C. Cajochen (2011). "Non-visual effects of light on melatonin, alertness and cognitive performance: can blue-enriched light keep us alert?" PLoS One **6**(1): e16429.

Chellappa, S. L., A. U. Viola, C. Schmidt, V. Bachmann, V. Gabel, M. Maire, C. F. Reichert, A. Valomon, T. Gotz, H. P. Landolt and C. Cajochen (2012). "Human melatonin and alerting response to blue-enriched light depend on a polymorphism in the clock gene PER3." J Clin Endocrinol Metab **97**(3): E433-437.

Cole, R. J., J. S. Smith, Y. C. Alcala, J. A. Elliott and D. F. Kripke (2002). "Bright-light mask treatment of delayed sleep phase syndrome." J Biol Rhythms **17**(1): 89-101.

Czeisler, C. A., J. S. Allan, S. H. Strogatz, J. M. Ronda, R. Sanchez, C. D. Rios, W. O. Freitag, G. S. Richardson and R. E. Kronauer (1986). "Bright light resets the human circadian pacemaker independent of the timing of the sleep-wake cycle." Science **233**(4764): 667-671.

Czeisler, C. A., G. S. Richardson, R. M. Coleman, J. C. Zimmerman, M. C. Moore-Ede, W. C. Dement and E. D. Weitzman (1981). "Chronotherapy: resetting the circadian clocks of patients with delayed sleep phase insomnia." Sleep **4**(1): 1-21.

Czeisler, C. A., T. L. Shanahan, E. B. Klerman, H. Martens, D. J. Brotman, J. S. Emens, T. Klein and J. F. Rizzo, 3rd (1995). "Suppression of melatonin secretion in some blind patients by exposure to bright light." N Engl J Med **332**(1): 6-11.

Dagan, Y. (2002). "Circadian Rhythm Sleep Disorders (CRSD) in psychiatry--a review." Isr J Psychiatry Relat Sci **39**(1): 19-27.

Dagan, Y. and M. Eisenstein (1999). "Circadian rhythm sleep disorders: toward a more precise definition and diagnosis." Chronobiol Int **16**(2): 213-222.

Dahlitz, M., B. Alvarez, J. Vignau, J. English, J. Arendt and J. D. Parkes (1991). "Delayed sleep phase syndrome response to melatonin." Lancet **337**(8750): 1121-1124.

Dijk, D. J. and S. N. Archer (2010). "PERIOD3, circadian phenotypes, and sleep homeostasis." Sleep Med Rev **14**(3): 151-160.

Dijk, D. J., D. G. Beersma and S. Daan (1987). "EEG power density during nap sleep: reflection of an hourglass measuring the duration of prior wakefulness." J Biol Rhythms **2**(3): 207-219.

Dijk, D. J., D. P. Brunner, D. G. Beersma and A. A. Borbely (1990). "Electroencephalogram power density and slow wave sleep as a function of prior waking and circadian phase." Sleep **13**(5): 430-440.

Dijk, D. J. and C. A. Czeisler (1994). "Paradoxical timing of the circadian rhythm of sleep propensity serves to consolidate sleep and wakefulness in humans." Neurosci Lett **166**(1): 63-68.

Dijk, D. J., J. F. Duffy and C. A. Czeisler (1992). "Circadian and sleep/wake dependent aspects of subjective alertness and cognitive performance." J Sleep Res **1**(2): 112-117.

Dijk, D. J. and S. W. Lockley (2002). "Integration of human sleep-wake regulation and circadian rhythmicity." J Appl Physiol (1985) **92**(2): 852-862.

Dijk, D. J. and M. von Schantz (2005). "Timing and consolidation of human sleep, wakefulness, and performance by a symphony of oscillators." J Biol Rhythms **20**(4): 279-290.

Dodson, E. R. and P. C. Zee (2010). "Therapeutics for Circadian Rhythm Sleep Disorders." Sleep Med Clin **5**(4): 701-715.

Doran, S. M., H. P. Van Dongen and D. F. Dinges (2001). "Sustained attention performance during sleep deprivation: evidence of state instability." Arch Ital Biol **139**(3): 253-267.

Dubocovich, M. L. (2007). "Melatonin receptors: role on sleep and circadian rhythm regulation." Sleep Med **8 Suppl 3**: 34-42.

Duffy, J. F. and C. A. Czeisler (2002). "Age-related change in the relationship between circadian period, circadian phase, and diurnal preference in humans." Neurosci Lett **318**(3): 117-120.

Duffy, J. F., R. E. Kronauer and C. A. Czeisler (1996). "Phase-shifting human circadian rhythms: influence of sleep timing, social contact and light exposure." J Physiol **495 (Pt 1)**: 289-297.

Duffy, J. F., D. W. Rimmer and C. A. Czeisler (2001). "Association of intrinsic circadian period with morningness-eveningness, usual wake time, and circadian phase." Behav Neurosci **115**(4): 895-899.

Duffy, J. F. and K. P. Wright, Jr. (2005). "Entrainment of the human circadian system by light." J Biol Rhythms **20**(4): 326-338.

Eastman, C. I. and S. K. Martin (1999). "How to use light and dark to produce circadian adaptation to night shift work." Ann Med **31**(2): 87-98.

Ebisawa, T., M. Uchiyama, N. Kajimura, K. Mishima, Y. Kamei, M. Katoh, T. Watanabe, M. Sekimoto, K. Shibui, K. Kim, Y. Kudo, Y. Ozeki, M. Sugishita, R. Toyoshima, Y. Inoue, N. Yamada, T. Nagase, N. Ozaki, O. Ohara, N. Ishida, M. Okawa, K. Takahashi and T. Yamauchi (2001). "Association of structural polymorphisms in the human period3 gene with delayed sleep phase syndrome." EMBO Rep **2**(4): 342-346.

Eckerberg, B., A. Lowden, R. Nagai and T. Akerstedt (2012). "Melatonin treatment effects on adolescent students' sleep timing and sleepiness in a placebo-controlled crossover study." Chronobiol Int **29**(9): 1239-1248.

Esaki, Y., T. Kitajima, Y. Ito, S. Koike, Y. Nakao, A. Tsuchiya, M. Hirose and N. Iwata (2016). "Wearing blue light-blocking glasses in the evening advances circadian rhythms in the patients with delayed sleep phase disorder: An open-label trial." Chronobiol Int **33**(8): 1037-1044.

Fabbian, F., B. Zucchi, A. De Giorgi, R. Tiseo, B. Boari, R. Salmi, R. Cappadona, G. Giancesini, E. Bassi, F. Signani, V. Raparelli, S. Basili and R. Manfredini (2016). "Chronotype, gender and general health." Chronobiol Int **33**(7): 863-882.

Finelli, L. A., H. Baumann, A. A. Borbely and P. Achermann (2000). "Dual electroencephalogram markers of human sleep homeostasis: correlation between theta activity in waking and slow-wave activity in sleep." Neuroscience **101**(3): 523-529.

Foster, R. G., I. Provencio, D. Hudson, S. Fiske, W. De Grip and M. Menaker (1991). "Circadian photoreception in the retinally degenerate mouse (rd/rd)." J Comp Physiol A **169**(1): 39-50.

- Franken, P. and D. J. Dijk (2009). "Circadian clock genes and sleep homeostasis." Eur J Neurosci **29**(9): 1820-1829.
- Freedman, M. S., R. J. Lucas, B. Soni, M. von Schantz, M. Munoz, Z. David-Gray and R. Foster (1999). "Regulation of mammalian circadian behavior by non-rod, non-cone, ocular photoreceptors." Science **284**(5413): 502-504.
- Gallego, M. and D. M. Virshup (2007). "Post-translational modifications regulate the ticking of the circadian clock." Nat Rev Mol Cell Biol **8**(2): 139-148.
- Gass, N., T. Porkka-Heiskanen and A. V. Kalinchuk (2009). "The role of the basal forebrain adenosine receptors in sleep homeostasis." Neuroreport **20**(11): 1013-1018.
- Gimenez, M. C., D. G. Beersma, P. Bollen, M. L. van der Linden and M. C. Gordijn (2014). "Effects of a chronic reduction of short-wavelength light input on melatonin and sleep patterns in humans: evidence for adaptation." Chronobiol Int **31**(5): 690-697.
- Goldman, B. D. (2003). "Pattern of melatonin secretion mediates transfer of photoperiod information from mother to fetus in mammals." Sci STKE **2003**(192): PE29.
- Golombek, D. A. and R. E. Rosenstein (2010). "Physiology of circadian entrainment." Physiol Rev **90**(3): 1063-1102.
- Goulet, G., V. Mongrain, C. Desrosiers, J. Paquet and M. Dumont (2007). "Daily light exposure in morning-type and evening-type individuals." J Biol Rhythms **22**(2): 151-158.
- Gradisar, M. and S. J. Crowley (2013). "Delayed sleep phase disorder in youth." Curr Opin Psychiatry **26**(6): 580-585.
- Hasan, S., N. Santhi, A. S. Lazar, A. Slak, J. Lo, M. von Schantz, S. N. Archer, J. D. Johnston and D. J. Dijk (2012). "Assessment of circadian rhythms in humans: comparison of real-time fibroblast reporter imaging with plasma melatonin." FASEB J **26**(6): 2414-2423.
- Hattar, S., H. W. Liao, M. Takao, D. M. Berson and K. W. Yau (2002). "Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity." Science **295**(5557): 1065-1070.

- Hebert, M., S. K. Martin, C. Lee and C. I. Eastman (2002). "The effects of prior light history on the suppression of melatonin by light in humans." J Pineal Res **33**(4): 198-203.
- Hershner, S. D. and R. D. Chervin (2014). "Causes and consequences of sleepiness among college students." Nat Sci Sleep **6**: 73-84.
- Hida, A., S. Kitamura, Y. Ohsawa, M. Enomoto, Y. Katayose, Y. Motomura, Y. Moriguchi, K. Nozaki, M. Watanabe, S. Aritake, S. Higuchi, M. Kato, Y. Kamei, S. Yamazaki, Y. Goto, M. Ikeda and K. Mishima (2013). "In vitro circadian period is associated with circadian/sleep preference." Sci Rep **3**: 2074.
- Higuchi, S., Y. Motohashi, T. Maeda and K. Ishibashi (2005). "Relationship between individual difference in melatonin suppression by light and habitual bedtime." J Physiol Anthropol Appl Human Sci **24**(4): 419-423.
- Honma, K., S. Honma and T. Wada (1987). "Phase-dependent shift of free-running human circadian rhythms in response to a single bright light pulse." Experientia **43**(11-12): 1205-1207.
- Horne, J. A. and O. Ostberg (1976). "A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms." Int J Chronobiol **4**(2): 97-110.
- Horne, J. A. and O. Ostberg (1977). "Individual differences in human circadian rhythms." Biol Psychol **5**(3): 179-190.
- Huber, R., M. F. Ghilardi, M. Massimini and G. Tononi (2004). "Local sleep and learning." Nature **430**(6995): 78-81.
- Husse, J., G. Eichele and H. Oster (2015). "Synchronization of the mammalian circadian timing system: Light can control peripheral clocks independently of the SCN clock: alternate routes of entrainment optimize the alignment of the body's circadian clock network with external time." Bioessays **37**(10): 1119-1128.
- Iwanczuk, W. and P. Guzniczak (2015). "Neurophysiological foundations of sleep, arousal, awareness and consciousness phenomena. Part 2." Anaesthesiol Intensive Ther **47**(2): 168-174.
- Jasser, S. A., J. P. Hanifin, M. D. Rollag and G. C. Brainard (2006). "Dim light adaptation attenuates acute melatonin suppression in humans." J Biol Rhythms **21**(5): 394-404.

- Jean-Louis, G., F. Zizi, D. R. Lazzaro and A. H. Wolintz (2008). "Circadian rhythm dysfunction in glaucoma: A hypothesis." J Circadian Rhythms **6**: 1.
- Jockers, R., P. Delagrange, M. L. Dubocovich, R. P. Markus, N. Renault, G. Tosini, E. Cecon and D. P. Zlotos (2016). "Update on melatonin receptors: IUPHAR Review 20." Br J Pharmacol **173**(18): 2702-2725.
- Johnson, R. F., R. Y. Moore and L. P. Morin (1988). "Loss of entrainment and anatomical plasticity after lesions of the hamster retinohypothalamic tract." Brain Res **460**(2): 297-313.
- Jones, C. R., S. S. Campbell, S. E. Zone, F. Cooper, A. DeSano, P. J. Murphy, B. Jones, L. Czajkowski and L. J. Ptacek (1999). "Familial advanced sleep-phase syndrome: A short-period circadian rhythm variant in humans." Nat Med **5**(9): 1062-1065.
- Kantermann, T., S. Forstner, M. Halle, L. Schlangen, T. Roenneberg and A. Schmidt-Trucksass (2012). "The stimulating effect of bright light on physical performance depends on internal time." PLoS One **7**(7): e40655.
- Kattler, H., D. J. Dijk and A. A. Borbely (1994). "Effect of unilateral somatosensory stimulation prior to sleep on the sleep EEG in humans." J Sleep Res **3**(3): 159-164.
- Kayumov, L., G. Brown, R. Jindal, K. Buttoo and C. M. Shapiro (2001). "A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study of the effect of exogenous melatonin on delayed sleep phase syndrome." Psychosom Med **63**(1): 40-48.
- Kerkhof, G. A. (1991). "Differences between morning-types and evening-types in the dynamics of EEG slow wave activity during night sleep." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **78**(3): 197-202.
- Kerkhof, G. A. and M. Lancel (1991). "EEG slow wave activity, REM sleep, and rectal temperature during night and day sleep in morning-type and evening-type subjects." Psychophysiology **28**(6): 678-688.
- Klerman, E. B., J. F. Duffy, D. J. Dijk and C. A. Czeisler (2001). "Circadian phase resetting in older people by ocular bright light exposure." J Investig Med **49**(1): 30-40.

- Kloss, J. D., C. O. Nash, S. E. Horsey and D. J. Taylor (2011). "The delivery of behavioral sleep medicine to college students." J Adolesc Health **48**(6): 553-561.
- Kozaki, T., S. Koga, N. Toda, H. Noguchi and A. Yasukouchi (2008). "Effects of short wavelength control in polychromatic light sources on nocturnal melatonin secretion." Neurosci Lett **439**(3): 256-259.
- Kripke, D. F., K. M. Rex, S. Ancoli-Israel, C. M. Nievergelt, W. Klimecki and J. R. Kelsoe (2008). "Delayed sleep phase cases and controls." J Circadian Rhythms **6**: 6.
- Lack, L., M. Bailey, N. Lovato and H. Wright (2009). "Chronotype differences in circadian rhythms of temperature, melatonin, and sleepiness as measured in a modified constant routine protocol." Nat Sci Sleep **1**: 1-8.
- Lack, L. C. (1986). "Delayed sleep and sleep loss in university students." J Am Coll Health **35**(3): 105-110.
- Lack, L. C., H. R. Wright and R. R. Bootzin (2009). "Delayed Sleep-Phase Disorder." Sleep Medicine Clinics **4**(2): 229-239.
- Lavie, P. (1986). "Ultrashort sleep-waking schedule. III. 'Gates' and 'forbidden zones' for sleep." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **63**(5): 414-425.
- Lazar, A. S., N. Santhi, S. Hasan, J. C. Lo, J. D. Johnston, M. Von Schantz, S. N. Archer and D. J. Dijk (2013). "Circadian period and the timing of melatonin onset in men and women: predictors of sleep during the weekend and in the laboratory." J Sleep Res **22**(2): 155-159.
- Lee, S. I., A. Hida, S. Kitamura, K. Mishima and S. Higuchi (2014). "Association between the melanopsin gene polymorphism OPN4*Ile394Thr and sleep/wake timing in Japanese university students." J Physiol Anthropol **33**: 9.
- Legendre, R. P., H (1912). "De la propriété hypnotoxique des humeurs développées au cours d'une veille prolongée." C.R. Soc. Biol. **72**: 210-212.
- Lewy, A. J., R. L. Sack, L. S. Miller and T. M. Hoban (1987). "Antidepressant and circadian phase-shifting effects of light." Science **235**(4786): 352-354.

- Lewy, A. J., T. A. Wehr, F. K. Goodwin, D. A. Newsome and S. P. Markey (1980). "Light suppresses melatonin secretion in humans." Science **210**(4475): 1267-1269.
- Lockley, S. W., G. C. Brainard and C. A. Czeisler (2003). "High sensitivity of the human circadian melatonin rhythm to resetting by short wavelength light." J Clin Endocrinol Metab **88**(9): 4502-4505.
- Lockley, S. W., E. E. Evans, F. A. Scheer, G. C. Brainard, C. A. Czeisler and D. Aeschbach (2006). "Short-wavelength sensitivity for the direct effects of light on alertness, vigilance, and the waking electroencephalogram in humans." Sleep **29**(2): 161-168.
- Lovato, N., M. Gradisar, M. Short, H. Dohnt and G. Micic (2013). "Delayed sleep phase disorder in an Australian school-based sample of adolescents." J Clin Sleep Med **9**(9): 939-944.
- Lowden, A., T. Akerstedt and R. Wibom (2004). "Suppression of sleepiness and melatonin by bright light exposure during breaks in night work." J Sleep Res **13**(1): 37-43.
- Lowrey, P. L. and J. S. Takahashi (2004). "Mammalian circadian biology: elucidating genome-wide levels of temporal organization." Annu Rev Genomics Hum Genet **5**: 407-441.
- Macchi, M. M. and J. N. Bruce (2004). "Human pineal physiology and functional significance of melatonin." Front Neuroendocrinol **25**(3-4): 177-195.
- Magee, M., E. M. Marbas, K. P. Wright, Jr., S. M. Rajaratnam and J. L. Broussard (2016). "Diagnosis, Cause, and Treatment Approaches for Delayed Sleep-Wake Phase Disorder." Sleep Med Clin **11**(3): 389-401.
- Maierova, L., A. Borisuit, J. L. Scartezzini, S. M. Jaeggi, C. Schmidt and M. Munch (2016). "Diurnal variations of hormonal secretion, alertness and cognition in extreme chronotypes under different lighting conditions." Sci Rep **6**: 33591.
- Marino, M., Y. Li, M. N. Rueschman, J. W. Winkelman, J. M. Ellenbogen, J. M. Solet, H. Dulin, L. F. Berkman and O. M. Buxton (2013). "Measuring sleep: accuracy, sensitivity, and specificity of wrist actigraphy compared to polysomnography." Sleep **36**(11): 1747-1755.
- McIntyre, I. M., T. R. Norman, G. D. Burrows and S. M. Armstrong (1989). "Human melatonin suppression by light is intensity dependent." J Pineal Res **6**(2): 149-156.

Meijer, J. H., J. Schaap, K. Watanabe and H. Albus (1997). "Multiunit activity recordings in the suprachiasmatic nuclei: in vivo versus in vitro models." Brain Res **753**(2): 322-327.

Micic, G. (2016). "The etiology of delayed sleep phase disorder." **27**: 29-38.

Micic, G., A. de Bruyn, N. Lovato, H. Wright, M. Gradisar, S. Ferguson, H. J. Burgess and L. Lack (2013). "The endogenous circadian temperature period length (tau) in delayed sleep phase disorder compared to good sleepers." J Sleep Res **22**(6): 617-624.

Micic, G., N. Lovato, M. Gradisar, H. J. Burgess, S. A. Ferguson and L. Lack (2016). "Circadian Melatonin and Temperature Taus in Delayed Sleep-wake Phase Disorder and Non-24-hour Sleep-wake Rhythm Disorder Patients: An Ultradian Constant Routine Study." J Biol Rhythms **31**(4): 387-405.

Micic, G., N. Lovato, M. Gradisar, S. A. Ferguson, H. J. Burgess and L. C. Lack (2016). "The etiology of delayed sleep phase disorder." Sleep Med Rev **27**: 29-38.

Millman, R. P., A. Working Group on Sleepiness in Adolescents/Young and A. A. P. C. o. Adolescence (2005). "Excessive sleepiness in adolescents and young adults: causes, consequences, and treatment strategies." Pediatrics **115**(6): 1774-1786.

Mistlberger, R. E. and D. J. Skene (2005). "Nonphotic entrainment in humans?" J Biol Rhythms **20**(4): 339-352.

Mongrain, V., J. Carrier and M. Dumont (2006). "Circadian and homeostatic sleep regulation in morningness-eveningness." J Sleep Res **15**(2): 162-166.

Mongrain, V., J. Carrier and M. Dumont (2006). "Difference in sleep regulation between morning and evening circadian types as indexed by antero-posterior analyses of the sleep EEG." Eur J Neurosci **23**(2): 497-504.

Mongrain, V., S. Lavoie, B. Selmaoui, J. Paquet and M. Dumont (2004). "Phase relationships between sleep-wake cycle and underlying circadian rhythms in Morningness-Eveningness." J Biol Rhythms **19**(3): 248-257.

- Moore-Ede, M. C., C. A. Czeisler and G. S. Richardson (1983). "Circadian timekeeping in health and disease. Part 1. Basic properties of circadian pacemakers." N Engl J Med **309**(8): 469-476.
- Moore, R. Y. (1996). "Neural control of the pineal gland." Behav Brain Res **73**(1-2): 125-130.
- Moore, R. Y. (1997). "Circadian rhythms: basic neurobiology and clinical applications." Annu Rev Med **48**: 253-266.
- Moore, R. Y. (1999). "A clock for the ages." Science **284**(5423): 2102-2103.
- Moore, R. Y. and N. J. Lenn (1972). "A retinohypothalamic projection in the rat." J Comp Neurol **146**(1): 1-14.
- Mundey, K., S. Benloucif, K. Harsanyi, M. L. Dubocovich and P. C. Zee (2005). "Phase-dependent treatment of delayed sleep phase syndrome with melatonin." Sleep **28**(10): 1271-1278.
- Murillo-Rodriguez, E., C. Blanco-Centurion, D. Gerashchenko, R. J. Salin-Pascual and P. J. Shiromani (2004). "The diurnal rhythm of adenosine levels in the basal forebrain of young and old rats." Neuroscience **123**(2): 361-370.
- Murphy, P. J., B. L. Myers and P. Badia (1996). "Nonsteroidal anti-inflammatory drugs alter body temperature and suppress melatonin in humans." Physiol Behav **59**(1): 133-139.
- Nagtegaal, E., T. Peeters, W. Swart, M. Smits, G. Kerkhof and G. van der Meer (1998). "Correlation between concentrations of melatonin in saliva and serum in patients with delayed sleep phase syndrome." Ther Drug Monit **20**(2): 181-183.
- Natale, V., A. Adan and M. Fabbri (2009). "Season of birth, gender, and social-cultural effects on sleep timing preferences in humans." Sleep **32**(3): 423-426.
- Nowak, R., I. C. McMillen, J. Redman and R. V. Short (1987). "The correlation between serum and salivary melatonin concentrations and urinary 6-hydroxymelatonin sulphate excretion rates: two non-invasive techniques for monitoring human circadian rhythmicity." Clin Endocrinol (Oxf) **27**(4): 445-452.

- Okawa, M. (2011). "Delayed sleep phase syndrome and depression." Sleep Med **12**(7): 621-622.
- Oren, D. A., E. H. Turner and T. A. Wehr (1995). "Abnormal circadian rhythms of plasma melatonin and body temperature in the delayed sleep phase syndrome." J Neurol Neurosurg Psychiatry **58**(3): 379.
- Ozaki, S., M. Uchiyama, S. Shirakawa and M. Okawa (1996). "Prolonged interval from body temperature nadir to sleep offset in patients with delayed sleep phase syndrome." Sleep **19**(1): 36-40.
- Phipps-Nelson, J., J. R. Redman, D. J. Dijk and S. M. Rajaratnam (2003). "Daytime exposure to bright light, as compared to dim light, decreases sleepiness and improves psychomotor vigilance performance." Sleep **26**(6): 695-700.
- Porkka-Heiskanen, T., R. E. Strecker, M. Thakkar, A. A. Bjorkum, R. W. Greene and R. W. McCarley (1997). "Adenosine: a mediator of the sleep-inducing effects of prolonged wakefulness." Science **276**(5316): 1265-1268.
- Porkka-Heiskanen, T., K. M. Zitting and H. K. Wigren (2013). "Sleep, its regulation and possible mechanisms of sleep disturbances." Acta Physiol (Oxf) **208**(4): 311-328.
- Provencio, I., G. Jiang, W. J. De Grip, W. P. Hayes and M. D. Rollag (1998). "Melanopsin: An opsin in melanophores, brain, and eye." Proc Natl Acad Sci U S A **95**(1): 340-345.
- Provencio, I., I. R. Rodriguez, G. Jiang, W. P. Hayes, E. F. Moreira and M. D. Rollag (2000). "A novel human opsin in the inner retina." J Neurosci **20**(2): 600-605.
- Provencio, I., M. D. Rollag and A. M. Castrucci (2002). "Photoreceptive net in the mammalian retina. This mesh of cells may explain how some blind mice can still tell day from night." Nature **415**(6871): 493.
- Quinto, C., C. Gellido, S. Chokroverty and J. Masdeu (2000). "Posttraumatic delayed sleep phase syndrome." Neurology **54**(1): 250-252.
- Radulovacki, M., R. M. Virus, M. Djuricic-Nedelson and R. D. Green (1984). "Adenosine analogs and sleep in rats." J Pharmacol Exp Ther **228**(2): 268-274.

- Rahman, S. A., L. Kayumov and C. M. Shapiro (2010). "Antidepressant action of melatonin in the treatment of Delayed Sleep Phase Syndrome." Sleep Med **11**(2): 131-136.
- Rahman, S. A., L. Kayumov, E. A. Tchmoutina and C. M. Shapiro (2009). "Clinical efficacy of dim light melatonin onset testing in diagnosing delayed sleep phase syndrome." Sleep Med **10**(5): 549-555.
- Ralph, M. R., R. G. Foster, F. C. Davis and M. Menaker (1990). "Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period." Science **247**(4945): 975-978.
- Regestein, Q. R. and T. H. Monk (1995). "Delayed sleep phase syndrome: a review of its clinical aspects." Am J Psychiatry **152**(4): 602-608.
- Reid, K. J., A. A. Jaksza, J. B. Eisengart, K. G. Baron, B. Lu, P. Kane, J. Kang and P. C. Zee (2012). "Systematic evaluation of Axis-I DSM diagnoses in delayed sleep phase disorder and evening-type circadian preference." Sleep Med **13**(9): 1171-1177.
- Reiter, R. J. (1991). "Melatonin: the chemical expression of darkness." Mol Cell Endocrinol **79**(1-3): C153-158.
- Reiter, R. J. (1993). "The melatonin rhythm: both a clock and a calendar." Experientia **49**(8): 654-664.
- Reppert, S. M. and D. R. Weaver (2002). "Coordination of circadian timing in mammals." Nature **418**(6901): 935-941.
- Roecklein, K. A., P. M. Wong, P. L. Franzen, B. P. Hasler, W. M. Wood-Vasey, V. L. Nimgaonkar, M. A. Miller, K. M. Kepreos, R. E. Ferrell and S. B. Manuck (2012). "Melanopsin gene variations interact with season to predict sleep onset and chronotype." Chronobiol Int **29**(8): 1036-1047.
- Roenneberg, T., S. Daan and M. Meroow (2003). "The art of entrainment." J Biol Rhythms **18**(3): 183-194.
- Roenneberg, T., T. Kuehnle, M. Juda, T. Kantermann, K. Allebrandt, M. Gordijn and M. Meroow (2007). "Epidemiology of the human circadian clock." Sleep Med Rev **11**(6): 429-438.

Roenneberg, T., T. Kuehnle, P. P. Pramstaller, J. Ricken, M. Havel, A. Guth and M. Meroow (2004). "A marker for the end of adolescence." Curr Biol **14**(24): R1038-1039.

Roenneberg, T., A. Wirz-Justice and M. Meroow (2003). "Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes." J Biol Rhythms **18**(1): 80-90.

Rosenthal, N. E., J. R. Joseph-Vanderpool, A. A. Levendosky, S. H. Johnston, R. Allen, K. A. Kelly, E. Souetre, P. M. Schultz and K. E. Starz (1990). "Phase-shifting effects of bright morning light as treatment for delayed sleep phase syndrome." Sleep **13**(4): 354-361.

Rufiange, M., C. Beaulieu, P. Lachapelle and M. Dumont (2007). "Circadian light sensitivity and rate of retinal dark adaptation in indoor and outdoor workers." J Biol Rhythms **22**(5): 454-457.

Rufiange, M., M. Dumont and P. Lachapelle (2002). "Correlating retinal function with melatonin secretion in subjects with an early or late circadian phase." Invest Ophthalmol Vis Sci **43**(7): 2491-2499.

Sack, R. L., D. Auckley, R. R. Auger, M. A. Carskadon, K. P. Wright, Jr., M. V. Vitiello, I. V. Zhdanova and M. American Academy of Sleep (2007). "Circadian rhythm sleep disorders: part II, advanced sleep phase disorder, delayed sleep phase disorder, free-running disorder, and irregular sleep-wake rhythm. An American Academy of Sleep Medicine review." Sleep **30**(11): 1484-1501.

Santhi, N., H. C. Thorne, D. R. van der Veen, S. Johnsen, S. L. Mills, V. Hommes, L. J. Schlangen, S. N. Archer and D. J. Dijk (2012). "The spectral composition of evening light and individual differences in the suppression of melatonin and delay of sleep in humans." J Pineal Res **53**(1): 47-59.

Saper, C. B., P. M. Fuller, N. P. Pedersen, J. Lu and T. E. Scammell (2010). "Sleep state switching." Neuron **68**(6): 1023-1042.

Sasseville, A., J. S. Martin, J. Houle and M. Hebert (2015). "Investigating the contribution of short wavelengths in the alerting effect of bright light." Physiol Behav **151**: 81-87.

- Saxvig, I. W., S. Pallesen, A. Wilhelmsen-Langeland, H. Molde and B. Bjorvatn (2012). "Prevalence and correlates of delayed sleep phase in high school students." Sleep Med **13**(2): 193-199.
- Saxvig, I. W., A. Wilhelmsen-Langeland, S. Pallesen, O. Veda, I. H. Nordhus, E. Sorensen and B. Bjorvatn (2013). "Objective measures of sleep and dim light melatonin onset in adolescents and young adults with delayed sleep phase disorder compared to healthy controls." J Sleep Res **22**(4): 365-372.
- Schaap, J., C. M. Pennartz and J. H. Meijer (2003). "Electrophysiology of the circadian pacemaker in mammals." Chronobiol Int **20**(2): 171-188.
- Schmidt, C., F. Collette, Y. Leclercq, V. Sterpenich, G. Vandewalle, P. Berthomier, C. Berthomier, C. Phillips, G. Tinguely, A. Darsaud, S. Gais, M. Schabus, M. Desseilles, T. T. Dang-Vu, E. Salmon, E. Balteau, C. Degueldre, A. Luxen, P. Maquet, C. Cajochen and P. Peigneux (2009). "Homeostatic sleep pressure and responses to sustained attention in the suprachiasmatic area." Science **324**(5926): 516-519.
- Schmidt, C., F. Collette, C. F. Reichert, M. Maire, G. Vandewalle, P. Peigneux and C. Cajochen (2015). "Pushing the Limits: Chronotype and Time of Day Modulate Working Memory-Dependent Cerebral Activity." Front Neurol **6**: 199.
- Shanahan, T. L. and C. A. Czeisler (1991). "Light exposure induces equivalent phase shifts of the endogenous circadian rhythms of circulating plasma melatonin and core body temperature in men." J Clin Endocrinol Metab **73**(2): 227-235.
- Shanahan, T. L. and C. A. Czeisler (2000). "Physiological effects of light on the human circadian pacemaker." Semin Perinatol **24**(4): 299-320.
- Shibui, K., M. Uchiyama and M. Okawa (1999). "Melatonin rhythms in delayed sleep phase syndrome." J Biol Rhythms **14**(1): 72-76.
- Shin, C., J. Kim, S. Lee, Y. Ahn and S. Joo (2003). "Sleep habits, excessive daytime sleepiness and school performance in high school students." Psychiatry Clin Neurosci **57**(4): 451-453.

- Sivertsen, B., S. Pallesen, K. M. Stormark, T. Boe, A. J. Lundervold and M. Hysing (2013). "Delayed sleep phase syndrome in adolescents: prevalence and correlates in a large population based study." BMC Public Health **13**: 1163.
- Smolders, K. C., Y. A. de Kort and P. J. Cluitmans (2012). "A higher illuminance induces alertness even during office hours: findings on subjective measures, task performance and heart rate measures." Physiol Behav **107**(1): 7-16.
- Strogatz, S. H., R. E. Kronauer and C. A. Czeisler (1987). "Circadian pacemaker interferes with sleep onset at specific times each day: role in insomnia." Am J Physiol **253**(1 Pt 2): R172-178.
- Taillard, J., P. Philip, O. Coste, P. Sagaspe and B. Bioulac (2003). "The circadian and homeostatic modulation of sleep pressure during wakefulness differs between morning and evening chronotypes." J Sleep Res **12**(4): 275-282.
- Takahashi, J. S., H. K. Hong, C. H. Ko and E. L. McDearmon (2008). "The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease." Nat Rev Genet **9**(10): 764-775.
- Takahashi, J. S. and M. Zatz (1982). "Regulation of circadian rhythmicity." Science **217**(4565): 1104-1111.
- Thapan, K., J. Arendt and D. J. Skene (2001). "An action spectrum for melatonin suppression: evidence for a novel non-rod, non-cone photoreceptor system in humans." J Physiol **535**(Pt 1): 261-267.
- Thorpy, M. J., E. Korman, A. J. Spielman and P. B. Glovinsky (1988). "Delayed sleep phase syndrome in adolescents." J Adolesc Health Care **9**(1): 22-27.
- Tobler, I., A. A. Borbely and G. Groos (1983). "The effect of sleep deprivation on sleep in rats with suprachiasmatic lesions." Neurosci Lett **42**(1): 49-54.
- Toh, K. L., C. R. Jones, Y. He, E. J. Eide, W. A. Hinz, D. M. Virshup, L. J. Ptacek and Y. H. Fu (2001). "An hPer2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome." Science **291**(5506): 1040-1043.

Trachsel, L., D. M. Edgar, W. F. Seidel, H. C. Heller and W. C. Dement (1992). "Sleep homeostasis in suprachiasmatic nuclei-lesioned rats: effects of sleep deprivation and triazolam administration." Brain Res **589**(2): 253-261.

Uchiyama, M., M. Okawa, K. Shibui, K. Kim, Y. Kudo, T. Hayakawa, Y. Kamei and J. Urata (1999). "Poor recovery sleep after sleep deprivation in delayed sleep phase syndrome." Psychiatry Clin Neurosci **53**(2): 195-197.

van der Meijden, W. P., B. H. Te Lindert, D. Bijlenga, J. E. Coppens, G. Gomez-Herrero, J. Bruijtel, J. J. Kooij, C. Cajochen, P. Bourgin and E. J. Van Someren (2015). "Post-illumination pupil response after blue light: Reliability of optimized melanopsin-based phototransduction assessment." Exp Eye Res **139**: 73-80.

van der Meijden, W. P., J. L. Van Someren, B. H. Te Lindert, J. Bruijtel, F. van Oosterhout, J. E. Coppens, A. Kalsbeek, C. Cajochen, P. Bourgin and E. J. Van Someren (2016). "Individual Differences in Sleep Timing Relate to Melanopsin-Based Phototransduction in Healthy Adolescents and Young Adults." Sleep **39**(6): 1305-1310.

Van Dongen, H. P. and D. F. Dinges (2005). "Sleep, circadian rhythms, and psychomotor vigilance." Clin Sports Med **24**(2): 237-249, vii-viii.

van Geijlswijk, I. M., H. P. Korzilius and M. G. Smits (2010). "The use of exogenous melatonin in delayed sleep phase disorder: a meta-analysis." Sleep **33**(12): 1605-1614.

van Maanen, A., J. F. Dewald-Kaufmann, M. G. Smits, F. J. Oort and A. M. Meijer (2013). "Chronic sleep reduction in adolescents with Delayed Sleep Phase Disorder and effects of melatonin treatment." Sleep and Biological Rhythms **11**(2): 99-104.

Vandewalle, G., S. N. Archer, C. Wuillaume, E. Balteau, C. Degueldre, A. Luxen, D. J. Dijk and P. Maquet (2011). "Effects of light on cognitive brain responses depend on circadian phase and sleep homeostasis." J Biol Rhythms **26**(3): 249-259.

Vandewalle, G., E. Balteau, C. Phillips, C. Degueldre, V. Moreau, V. Sterpenich, G. Albouy, A. Darsaud, M. Desseilles, T. T. Dang-Vu, P. Peigneux, A. Luxen, D. J. Dijk and P. Maquet (2006). "Daytime light exposure dynamically enhances brain responses." Curr Biol **16**(16): 1616-1621.

- Vandewalle, G., C. Schmidt, G. Albouy, V. Sterpenich, A. Darsaud, G. Rauchs, P. Y. Berken, E. Balteau, C. Degueldre, A. Luxen, P. Maquet and D. J. Dijk (2007). "Brain responses to violet, blue, and green monochromatic light exposures in humans: prominent role of blue light and the brainstem." PLoS One **2**(11): e1247.
- Wehr, T. A., D. Aeschbach and W. C. Duncan, Jr. (2001). "Evidence for a biological dawn and dusk in the human circadian timing system." J Physiol **535**(Pt 3): 937-951.
- Weitzman, E. D., C. A. Czeisler, R. M. Coleman, A. J. Spielman, J. C. Zimmerman, W. Dement, G. Richardson and C. P. Pollak (1981). "Delayed sleep phase syndrome. A chronobiological disorder with sleep-onset insomnia." Arch Gen Psychiatry **38**(7): 737-746.
- Weitzman, E. D., C. Nogueire, M. Perlow, D. Fukushima, J. Sassin, P. McGregor and L. Hellman (1974). "Effects of a prolonged 3-hour sleep-wake cycle on sleep stages, plasma cortisol, growth hormone and body temperature in man." J Clin Endocrinol Metab **38**(6): 1018-1030.
- Welsh, D. K., D. E. Logothetis, M. Meister and S. M. Reppert (1995). "Individual neurons dissociated from rat suprachiasmatic nucleus express independently phased circadian firing rhythms." Neuron **14**(4): 697-706.
- Wittmann, M., J. Dinich, M. Meroow and T. Roenneberg (2006). "Social jetlag: misalignment of biological and social time." Chronobiol Int **23**(1-2): 497-509.
- Wolfson, A. R. and M. A. Carskadon (2003). "Understanding adolescents' sleep patterns and school performance: a critical appraisal." Sleep Med Rev **7**(6): 491-506.
- Yamaguchi, S., H. Isejima, T. Matsuo, R. Okura, K. Yagita, M. Kobayashi and H. Okamura (2003). "Synchronization of cellular clocks in the suprachiasmatic nucleus." Science **302**(5649): 1408-1412.
- Yoshimura, T. and S. Ebihara (1996). "Spectral sensitivity of photoreceptors mediating phase-shifts of circadian rhythms in retinally degenerate CBA/J (rd/rd) and normal CBA/N (+/+)mice." J Comp Physiol A **178**(6): 797-802.
- Young, M. W. and S. A. Kay (2001). "Time zones: a comparative genetics of circadian clocks." Nat Rev Genet **2**(9): 702-715.

Zeitzer, J. M., D. J. Dijk, R. Kronauer, E. Brown and C. Czeisler (2000). "Sensitivity of the human circadian pacemaker to nocturnal light: melatonin phase resetting and suppression." J Physiol **526 Pt 3**: 695-702.

Version française du Morningness-Eveningness

Questionnaire (MEQ)

Directives:

1. Veuillez lire très attentivement chacune des questions avant de répondre.
2. Répondez à toutes les questions.
3. Répondez aux questions dans l'ordre où elles vous sont présentées (ordre numérique).
4. Chacune des questions doit être répondue indépendamment des autres. Ne revenez pas sur les questions antérieures pour vérifier vos réponses.
5. Toutes les questions ont un choix de réponses. Pour chacune des questions placer un **X** à côté d'une seule réponse. Certaines questions ont une échelle au lieu d'un choix de réponses. Placez un **X** à l'endroit approprié sur l'échelle.
6. Répondez le plus honnêtement possible à chacune des questions. Vos réponses et vos résultats seront strictement confidentiels.
7. Si vous avez des commentaires, sentez-vous libre de les écrire à côté des questions ou à la fin du questionnaire.

Questionnaire:

1. Si vous étiez entièrement libre de planifier vos journées, à quelle heure vous lèveriez-vous spontanément, si votre seul objectif était de vous sentir bien?

| . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
5am 6 7 8 9 10 11 Midi 13 14 15

(heures)

2. Si vous étiez entièrement libre de planifier vos journées, à quelle heure vous coucheriez-vous spontanément, si votre seul objectif était de vous sentir bien?

| . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
7pm 8 9 10 11 minuit 1am 2 3 4 5

(heures)

3. Lorsque vous devez vous lever à une heure spécifique le matin, à quel point dépendez-vous d'un réveil-matin pour vous réveiller ?

☐ Pas du tout dépendant(e)

☐ Un peu dépendant(e)

☐ Assez dépendant(e)

☐ Très dépendant(e)

4. Vous est-il facile de vous lever le matin?

☐ Pas du tout facile

☐ Pas très facile

☐ Assez facile

☐ Très facile

5. Vous sentez-vous alerte durant la première demi-heure suivant votre réveil le matin?

☐ Pas du tout alerte

☐ Pas très alerte

☐ Assez alerte

☐ Très alerte

6. Comment est votre appétit durant la première demi-heure suivant votre réveil le matin?

☐ Très pauvre

☐ Plutôt pauvre

☐ Plutôt bon

☐ Très bon

7. Durant la première demi-heure suivant votre réveil le matin, à quel point vous sentez-vous fatigué(e)?

☐ Très fatigué(e)

☐ Plutôt fatigué(e)

☐ Plutôt reposé(e)

☐ Très reposé(e)

8. Lorsque vous n'avez aucun engagement pour la journée suivante, vous couchez-vous plus tard qu'à votre heure habituelle?

☐ Rarement ou jamais plus tard

☐ Moins d'une heure plus tard

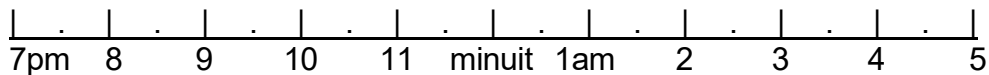
☐ 1 à 2 heures plus tard

☐ Plus de 2 heures plus tard

9. Vous avez décidé de faire du sport 2 fois par semaine avec un(e) ami(e) qui est disponible uniquement entre 7h00 et 8h00 le matin. En ne tenant compte que de la façon dont vous vous sentez à cette heure de la journée, comment pensez-vous que vous allez performer?

- ☐ Je serais en bonne forme
- ☐ Je serais raisonnablement en forme
- ☐ Je trouverais cela difficile
- ☐ Je trouverais cela très difficile

10. À quelle heure de la soirée sentez-vous la fatigue et le besoin de dormir?



11. Vous voulez atteindre votre meilleure performance dans un test qui, vous le savez, sera mentalement très exigeant et durera 2 heures. Vous êtes entièrement libre de planifier votre journée et de déterminer le moment du test. A quelle heure choisirez-vous de faire le test pour être à votre meilleur?

- ☐ 8h00-10h00
- ☐ 11h00-13h00
- ☐ 15h00-17h00
- ☐ 19h00-21h00

12. Si vous allez vous coucher à 23h00, à quel point vous sentirez-vous fatigué(e)?

☐ Pas du tout fatigué(e)

☐ Un peu fatigué(e)

☐ Assez fatigué(e)

☐ Très fatigué(e)

13. Si vous vous couchez plusieurs heures plus tard que d'habitude et que vous n'avez aucune obligation le lendemain, qu'est-ce qui vous semble le plus probable?

☐ Je vais me réveiller à l'heure habituelle et je ne me rendormirai pas.

☐ Je vais me réveiller à l'heure habituelle et je sommeillerais légèrement par la suite.

☐ Je vais me réveiller à l'heure habituelle et je me rendormirai ensuite.

☐ Je vais me réveiller plus tard que d'habitude.

14. Vous devez rester réveillé(e) entre 4h00 et 6h00 du matin pour une surveillance de nuit et vous n'avez aucun engagement pour la journée suivante. Lequel des choix suivants vous conviendrait le plus?

☐ Je n'irais pas me coucher avant que la surveillance soit terminée et je dormirais ensuite.

☐ Je ferais une sieste avant la surveillance et dormirais plus longuement après.

☐ Je dormirais principalement avant la surveillance et je ferais une sieste après.

☐ Je dormirais avant la surveillance et je ne me recoucherais pas ensuite.

15. Vous avez à faire 2 heures de travail physique intense et vous êtes entièrement libre de planifier votre journée. En considérant uniquement la façon dont vous vous sentez pendant la journée, laquelle des périodes suivantes choisiriez-vous pour le faire?

☐ 08h00 – 10h00

☐ 11h00 – 13h00

☐ 15h00 – 17h00

☐ 19h00 – 21h00

16. Vous avez décidé de faire du sport 2 fois par semaine avec un(e) ami(e) qui est disponible uniquement entre 22h00 et 23h00 le soir. En ne tenant compte que de la façon dont vous vous sentez à cette heure de la journée, comment pensez-vous que vous allez performer?

☐ Je serais en bonne forme

☐ Je serais raisonnablement en forme

☐ Je trouverais cela difficile

☐ Je trouverais cela très difficile

17. Supposons que vous puissiez choisir vos propres heures de travail, que vous travailliez cinq heures par jour (en incluant les pauses) et que votre travail est intéressant et payé en fonction de votre rendement. Quelles sont les cinq heures consécutives de travail que vous choisiriez? (Faites 1 croix dans 5 cases consécutives).

minuit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
	a.m.							midi						p.m.										

18. À quelle heure de la journée vous sentez-vous "à votre meilleur"? (Faites une croix dans une case).

minuit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
	a.m.							midi						p.m.										

19. On parle de gens "du matin" (ou "lève-tôt") et gens "du soir" (ou "couche-tard"). Dans quelle catégorie vous rangez-vous?

- ☐ Nettement parmi les "gens du matin".
- ☐ Plutôt parmi les "gens du matin" que parmi les "gens du soir".
- ☐ Plutôt parmi les "gens du soir" que parmi les "gens du matin".
- ☐ Nettement parmi les "gens du soir".

20. Si vous êtes plutôt un couche-tard, est-ce que votre horaire de sommeil habituel vous cause des problèmes pour votre travail ou vos études?

☐ Non ☐ Oui

Si oui, ce problème est-il :

☐ Léger

☐ Modéré

☐ Marqué

☐ Sévère

☐ M'empêche de fonctionner

Version française du Karolinska Sleepiness Scale (KSS)

De façon générale, comment vous sentiez-vous durant les 15 minutes qui viennent de s'écouler?

1- Extrêmement alerte et éveillé(e).

2-

3- Alerte et éveillé(e).

4-

5- Ni éveillé(e) ni somnolent(e).

6-

7- Somnolent(e), mais pas de difficulté à rester éveillé(e).

8-

9- Extrêmement somnolent(e); combat le sommeil; difficulté à rester éveillé(e).